

Gyermekkori agytumороk vizsgálata szomatostatin-analóg (¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide) alkalmazásával

Dabasi Gabriella¹, Hauser Péter², Kertész P. Gabriella², Balázs György³,
Karádi Zoltán², Constantin Tamás², Bognár László⁴, Klekner Álmos⁴,
Schuler Dezső², Garami Miklós²

Semmelweis Egyetem ÁOK, ¹Transzplantációs és Sebészeti Klinika,
²II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ³ÉR- és Szívsebészeti Klinika, Budapest
⁴Debreceni Egyetem OEC, Debrecen

Gyermekkorban a leggyakoribb gyermekkori szolid tumor az agytumor. Az agytumороkat (beleértve a medulloblastomát is) kombinált műtéti-, sugár- és kemoterápiával kezeljük. A kemoterápiának azonban korlátozott hatása van. A gyermekkori agytumороk (különösen a medulloblastoma) szomatostatinreceptorokat expresszálnak. A jelen vizsgálat célja, hogy megvizsgálja a gyermekkori agytumороkban a szomatostatinreceptor-státust. A Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának onkológiai részlegén 2000 és 2005 között 45, agydaganattal kezelt gyermeknél végeztünk 56 Octreoscan (¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide) SPECT vizsgálatot. A 45 gyermekből 21 esetben (46,7%) volt a szövettani diagnózis medulloblastoma. Az Octreoscan-vizsgálattal párhuzamosan MRI-felvételeket is készítettünk. Az 56 Octreoscan-vizsgálat közül 27-nél (48,2%) találtunk egyértelműen kóros aktivitásfelvételt. Ezek közül 16 medulloblastoma, 4 ependymoma, 4 astrocytoma, illetve 3 glioblastoma volt. Az 56 (100%) Octreoscan-vizsgálatból 37 esetben (66,1%) a szcintigram és az elvégzett MRI-vizsgálatok eredményei megegyeztek, 19 vizsgálati eredménynél (33,9%) azonban a két vizsgálati eljárás eltérő eredményt mutatott. Gyermekkori agytumորos betegeknél (beleértve a MBL-t is) az Octreoscan-vizsgálat differenciáldiagnózis felállítására nem megfelelő, de a tumorsejtek szomatostatinreceptoraihoz kötődő (¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide) izotóp vegyület kimutatása alkalmas lehet a terápiás hatás nyomon követésére. Az Octreoscan-felvételt mutató tumorkban szóba jön a szomatostatin adjuváns terápiás használata. *Magyar Onkológia* 51:229–234, 2007

Malignant solid tumors and leukemias are the second most common causes of death in childhood. The most frequent pediatric solid tumors are brain tumors. Brain tumors, especially medulloblastoma should be treated by surgery, irradiation and chemotherapy. However, chemotherapy has only moderate effect. Pediatric brain tumors, especially medulloblastomas, express somatostatin receptors. The aim of this study was the investigation of the expression of somatostatin receptors in pediatric brain tumors for diagnostic and therapeutic purpose. Fifty-six scintigraphic imagings (¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide) made in 45 children treated with brain tumor at the Unit of Oncology of the 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University. The diagnosis was medulloblastoma in 21 cases (46.7%). MRI scans have been performed parallel with the Octreoscan images. Octreoscan images were positive in 27 of 56 (48.2%) cases. The 27 positive Octreoscan images consisted of 16 medulloblastomas, 4 ependymomas, 4 astrocytomas and 3 glioblastomas. In 37 (66.1%) cases the results of Octreoscans were the same as those of the MRI scans. However, in 19 scans (33.9%) the outcome was different. Octreoscan imaging is not suitable for differential diagnosis in pediatric brain tumors, including medulloblastomas. Isotopes specifically binding to the somatostatin receptors (¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide) can be applied in medulloblastomas for diagnosis and follow-up treatment. In Octreoscan-positive tumors the Octreoscan images establish the opportunity to somatostatin analogue and/or specifically targeted radiation therapies. *Dabasi G, Hauser P, Kertész PG, Balázs G, Karádi Z, Constantin T, Bognár L, Klekner Á, Schuler D, Garami M. Imaging of pediatric brain tumors using somatostatin analogue ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide. Hungarian Oncology* 51:229–234, 2007

Közlésre érkezett: 2006. december 29.
Elfogadva: 2007. augusztus 2.

Levelezési cím: Dr. Dabasi Gabriella, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, 1082 Budapest, Baross u. 23-25., Tel.: 1-267-6000, Fax.: 1-317-0964, E-mail: dabasi@trans.sote.hu

A tanulmány elvégzését az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA T-046398) és az Oktatási Minisztérium (NKFP 1A/002/04) támogatták.

Bevezetés

A gyermekkori malignitások ritka megbetegedések. Európában 100 000 gyermekre mintegy 12-15 újonnan diagnosztizált malignus megbetegedés jut. Gyermekkorban a szolid tumorok között leggyakoribbak a központi idegrendszeri daganatok. Gyakoriságuk az egyes földrészekeken különböző; hazánkban az összes gyermekkori tumoros megbetegedés csaknem egyharmadát teszik ki (1, 18). 2003-ban a malignus betegségek magyarországi incidenciája 13,9/100 000 volt, ami megfelel az Európai Unió (EU) átlagnak (33). Ugyanakkor a gyermekkori malignitások átlagos évi növekedésének (AAPC: average annual percentage changes) magyarországi sajátossága, hogy 1986 és 2004 között a leukémiák gyakorisága 0,3%-kal, míg a központi idegrendszeri (KIR) malignitásoké 1,8%-kal emelkedett; utóbbiak növekedésének mértéke jelentősen magasabb, mint az EU-s átlag (10).

A központi idegrendszeri malignitások esetében az első életévben a supratentorialis tumorok előfordulása dominál (többnyire ependymoma), később az infratentorialis tumorok vannak többségben (medulloblastoma, cerebellaris astrocytoma). 2-12 éves kor között a tumorok 2/3-a infratentorialisan helyezkedik el (33).

A KIR malignitások szövettani képük alapján lehetnek benignusak (pl. gliomák), vagy malignusak (pl. medulloblastoma, ependymoma, astrocytoma stb.), speciális anatómiai elhelyezkedésüknek megfelelően azonban klinikai viselkedésük mindenképpen rosszindulatú (31).

A medulloblastoma (MBL) primitív neuroectodermalis daganat, amely a kisagyból indul ki. Az összes gyermekkori agydaganat 20%-át, a hátsó skálai tumorok 40%-át alkotják. Cerebellaris daganat a IV. agykamrába is terjedhet, vagy diszlokálhatja (5, 20). A betegséget gyakran az agy nyomás-fokozódás tüneteinek kivizsgálása során diagnosztizálják (8).

A képképző vizsgálatok eljárások közül a CT- vagy MRI-vizsgálatokkal homogén masszát mutató, hátsó skálában elhelyezkedő térfoglaló terimében gyakran vérzés, cisztás elfajulás, vagy nekrosis is kimutatható. A diagnózis felállításakor az esetek 11-43%-ában a folyamat már disszeminált (extracranialis áttétek is előfordulhatnak) (32).

Magyarországon a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően az agytumorok kezelése sebészeti beavatkozással kezdődik (a daganat részleges vagy teljes eltávolítása). Ezt követően kerül sor a gyógyszeres- és sugárkezelésre. Az agytumorok elsődleges sebészi ellátását követheti az irradiáció sugárérzékeny tumorok esetén a recidíva kialakulásának megakadályozása céljából. Az inoperábilis szolid tumorok, vagy egyedüli metasztázisok nagy pontosságú sztereotaktikus sugárkezelése (gamma-kés) jó palliatív effektust eredményezhet.

Az agytumorok sugárérzékenysége igen széles skálán mozog, míg pl. a medulloblastoma nagyon érzékeny, addig a jól differenciált gliomák rezisztensek (10, 11, 16). Kemoszenzitív tumorok

esetén nélkülözhetetlen a besugárzás mellett kemoterápia alkalmazása.

Az intenzív, közel 1,5-2 éves kezelések eredményeként a magyarországi gyermekkori malignitások 10 éves ösztülélése 65,1%, ami megfelel a nemzetközi eredményeknek (10, 11, 24).

Célkitűzés

A műtéti beavatkozás célja a daganat teljes eltávolítása. Ez azonban nem mindig lehetséges (reziduális tumorszövet maradhat vissza). A műtéti beavatkozást külső sugárforrásból, lineáris gyorsítón indított sugárkezelés követi (16). A medulloblastoma rendkívül sugárérzékeny daganat. A sugárkezeléstől a reziduális daganat roncsolását, a maradék életképes daganatszövet elpusztítását (nekrotizálását) várjuk (16). Mivel ez csak ritkán teljesül, a reziduális tumorsejtek elpusztítása céljából kemoszenzitív tumorok esetén lényeges az adjuváns kemoterápia.

A tumorreziduum kimutatása, az élőképes daganat elkülönítése a nekrozistól meghatározó a további sikeres kezelésben. A kezelés hatékonyságának objektív megítélése és a recidíva korai kimutatása igen fontos diagnosztikai feladat (17, 23).

Vizsgálatainkban gyermekkori agydaganatok szomatostatinreceptor-státusát térképeztük fel. A következő kérdésekre kerestünk választ:

1. Kimutatható-e a medulloblastoma szcintigráfias módszerrel, radioaktív jelölt octreotide (Octreoscan®) alkalmazásával?
2. Specifikus-e az octreotide-felvétel medulloblastomára?
3. Alkalmas-e az Octreoscan-vizsgálat a hegyszövet és élő daganatsejtek elkülönítésére, reziduális daganatszövet kimutatására?
4. Octreoscan alkalmazásával hamarabb kimutatható-e a recidíva, mint MRI-vizsgálattal (vagyis mi az Octreoscan-vizsgálat szenzitivitása)?
5. Lehet-e szerepe az Octreoscannak a betegek terápiás nyomon követésében?

Beteganyag és módszer

Beteganyag

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának onkológiai részlegén 2000 és 2005 között 45, agydaganatban szenvedő gyermeket (0-18 év) vizsgáltunk. A 45 gyermekből 21 esetben (46,7%) volt a szövettani diagnózis MBL. A többi 24 gyermek közül 8 betegnek volt ependymomája (17,8%), 6-nak astrocytomája (13,3%), 4-nek glioblastomája (8,9%), 3-nak primitív neuroectodermalis tumora (PNET) (6,7%). Három gyermeknek (6,7%) egyéb szövettani diagnózisa volt (corpus pineale tu., anaplasticus ganglioma, agytörzsi glioma) (1. táblázat).

A műtétekre az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben (OITI, Budapest), illetve a Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrumban (Debrecen) került sor.

Radiofarmakon, szcintigráfia

Radiofarmakonként ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide-ot (Octreoscan®; Mallinckrodt Medical, Petten, Hollandia) alkalmaztunk.

A beadást követő napon SPECT vizsgálatot végeztünk a koponyáról, amit minden esetben planaris felvételekkel egészítettünk ki. Összesen 56 szcintigráfias vizsgálat készült Octreoscan alkalmazásával (SPECT és planaris felvételek). A vizsgálatokat később a hagyományos agyi szcintigráfias vizsgálat, Tc99m-jelölt glükohexonát adásával egészítettük ki. Tc99m-mel jelölt vegyület iv. beadása után egy órával SPECT és planaris felvételeket készítettünk. Ezt követően adtuk be az Octreoscan-t, amelynek eredményét a következő napon olvastuk le, ismételt SPECT és planaris felvételek segítségével.

A betegeknek a daganat első *in vivo* Octreoscan vizsgálatára a műtéti terápiát követően került sor (38 vizsgálat), az esetleges reziduális tumorszövet kimutatása céljából.

Egy gyermeknél volt lehetőségünk a klinikai diagnózis felállításakor, az első műtéti beavatkozás előtt elvégezni az Octreoscan-vizsgálatot (primer daganat *in vivo* SSTR-státusának felmérése) (2. táblázat).

A műtéti-, sugár- ill. kemoterápiás kezelés utáni vizsgálati periódus alatt recidiváló betegeknek a recidiváló daganat aktivitását is mértük (összesen 17 vizsgálat).

Négy gyermeket (8,9%) vizsgáltunk három alkalommal: kezelés előtt (1x) és után (2x). Két gyermeket (4,4%) kétszer, az első 39 vizsgálatot követve (3. táblázat).

MRI-vizsgálatok

MRI-vizsgálatokra a műtét előtt, a műtétet és a sugárterápiát követően 6 héttel, illetve a kemoterápia befejezését követően, majd 6 havonta, illetve recidiva gyanúja esetén került sor. A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Ér- és Szívsebészeti Klinikán (Budapest), az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben (Budapest), illetve és a Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrumban (Debrecen) végeztük el. A különböző MRI-centrumokban készült felvételeket egy független onko-radiológiai team – a vizsgálati lelet ismerete nélkül – újra leleltezte.

Eredmények

Az 56 Octreoscan-vizsgálat közül 27 vizsgálatnál (48,2%) találtunk egyértelműen kóros aktivitásfelvételt: 1 primer tumorban (1,8%), 15 műtét és sugárkezelés utáni reziduumban (26,8%) és 11 recidiváló daganatban (19,6%) (2. táblázat). 29 Octreoscan-vizsgálatot ítéltünk negatívnak (51,8%) (1. táblázat).

A 27 pozitív Octreoscan-vizsgálatból 16 (28,6%) medulloblastoma, 4 (7,1%) ependymoma, 4 (7,1%) astrocytoma, illetve 3 (5,4%) glioblastoma diagnózissal küldött gyermek volt (1. táblázat).

A 21 medulloblastomás gyermeknél elvégzett 31 Octreoscan-vizsgálatból 16 kórjelző szcintigram a következőképpen alakult: Egy esetben sikerült a kisgyermeket a műtét előtti napon megvizsgálni: a hátsó skála daganata kifejezetten magas aktivitáshalmazást mutatott. A MBL részleges műtéti eltávolítása után a kislány 56 Gy összdózisban, craniospinalis irradiációs (CSI) kezelésben részesült. A kontroll vizsgálat a folyamat teljes remissziójára utalt, vitális, aktív tumorszövetet kimutatni nem tudtunk. Három évvel később azonban a kiterjedt recidiváló intracerebrális tumor, extracranialis érintettséggel (arckoponya és nyaki gerinc) ismételt intenzíven halmozta az

1. táblázat.

Octreoscan-vizsgálatok megoszlása a szövettani diagnózisok függvényében

Szövettani diagnózis	Betegek száma/ vizsgálatok száma	Octreoscan®	
		Pozitív	Negatív
Medulloblastoma	21 beteg* 31 vizsgálat	10 beteg 16 vizsgálat	14 beteg 15 vizsgálat
Ependymoma	8 beteg 9 vizsgálat	4 beteg 4 vizsgálat	4 beteg 5 vizsgálat
Astrocytoma	6 beteg 6 vizsgálat	4 beteg 4 vizsgálat	2 beteg 2 vizsgálat
Glioblastoma	4 beteg 4 vizsgálat	3 beteg 3 vizsgálat	1 beteg 1 vizsgálat
PNET	3 beteg 3 vizsgálat	0	3 beteg 3 vizsgálat
Egyéb	3 beteg 3 vizsgálat	0	3 beteg 3 vizsgálat
Összesen	45 beteg* 56 vizsgálat	21 beteg 27 (48,2%) vizsgálat	27 beteg 29 (51,8%) vizsgálat

* Három betegnél az elvégzett ismételt Octreoscan-vizsgálatok negatív és pozitív eredményt is adtak a kezelés során.

2. táblázat. Octreoscan-vizsgálatok a kezelés/tumorstátus, ill. a szövettani diagnózisok függvényében

Vizsgálatok ideje	Szövettani diagnózis	Octreoscan®	
		Pozitív	Negatív
Primer daganatban	Medulloblastoma	1 (1)	0
	Ependymoma	0	0
	Astrocytoma	0	0
	Glioblastoma	0	0
	PNET	0	0
	Egyéb	0	0
Műtét és sugárterápia után	Medulloblastoma	8 (11)	13 (14)
	Ependymoma	1 (1)	1 (1)
	Astrocytoma	2 (2)	2 (2)
	Glioblastoma	1 (1)	1 (1)
	PNET	0	3 (3)
	Egyéb	0	2 (2)
Recidiváló daganatban	Medulloblastoma	3 (4)	1 (1)
	Ependymoma	3 (3)	3 (4)
	Astrocytoma	2 (2)	0
	Glioblastoma	2 (2)	0
	PNET	0	0
	Egyéb	0	1 (1)

A táblázatban a vizsgált betegek számát tüntettük fel, zárójelben megadva az Octreoscan-vizsgálatok számát.

Octreoscan, a korábban sikeresen alkalmazott citosztatikus kezelés ellenére (2. és 3. táblázatok). A műtét előtti markáns Octreoscan-felvétel a második posztoperatív vizsgálat felvételein eltűnt. A harmadik vizsgálatot 3 év elteltével végeztük, a felvételeken a recidiváló intracerebrális és az extracranialis tumoros elváltozásokban ismét igen magas Octreoscan-felvételt regisztráltunk. Három gyermekben a műtét és irradiatio után vitális reziduum jelenlétére utaló Octreoscan-halmazást detektáltunk. 2 esetben a következő kontroll vizsgálat az effektív kezelés következtében negatívvá vált. Sajnos azonban mindkét gyermek harmadik kontroll vizsgálatára recidíva jelenlétére utalt, más lokalizációban, mint a primer elváltozás.

Egy gyermekben mindhárom vizsgálat (posztoperatív, valamint két kontroll) kóros halmazást jelzett. A kórjelző aktivitásfokozódás kiterjedtebbé vált. Egy gyermekben az első negatív vizsgálatot követte a recidíva megjelenése. 17 vizsgálatot recidiváló tumor esetében végeztünk. Kóros aktivitásfelvételt 13 alkalommal találtunk. A kóros folyamat rendszerint nagy kiterjedésű, disszeminált volt (2., 3. táblázat).

A 45 agytumoros gyermeknél végzett 56 (100%) Octreoscan-vizsgálatból 37 esetben (66,1%) a szcintigram és az elvégzett MRI-vizsgálatok eredményei megegyeztek, 19 vizsgálati eredményénél (33,9%) azonban a két vizsgáló eljárás eltérő eredményt mutatott (4. táblázat).

3. táblázat.
Az egy betegnél elvégzett Octreoscan-vizsgálatok megoszlása a szövettan függvényében

		Octreoscan-vizsgálatok száma/beteg		
		1x	2x	3x
Betegek száma	Medulloblastoma	16	1	4
	Ependymoma	7	1	0
	Astrocytoma	6	0	0
	Glioblastoma	4	0	0
	PNET	3	0	0
	Egyéb	3	0	0
Összesen		39 (86,7%)	2 (4,4%)	4 (8,9%)
			45 (100%)	

4. táblázat. MRI- és Octreoscan-vizsgálatok korrelációja

	MRI negatív/ Octreoscan pozitív	MRI pozitív/ Octreoscan pozitív	MRI negatív/ Octreoscan negatív	MRI pozitív/ Octreoscan negatív
Medulloblastoma	4 (6)	6 (10)	11 (12)	3 (3)
Ependymoma	0	4 (4)	1 (1)	3 (4)
Astrocytoma	0	4 (4)	0	2 (2)
Glioblastoma	0	3 (3)	0	1 (1)
PNET	0	0	2 (2)	1 (1)
Egyéb	0	0	1 (1)	2 (2)
Összesen	4 (8,9%) beteg	17 (37,8%) beteg	15 (33,3%) beteg	12 (26,7%) beteg
	6 (10,7%) vizsgálat	21 (37,5%) vizsgálat	16 (28,6%) vizsgálat	13 (23,2%) vizsgálat

A táblázatban a vizsgált betegek számát tüntettük fel, zárójelben megadva az Octreoscan vizsgálatok számát.

Megbeszélés

Az elmúlt évtizedben a funkcionális képalkotás ugrásszerű változáson ment keresztül. A molekuláris képalkotás számos olyan biológiai információt jelenít meg, amely a daganatok kezelésében paradigmaváltásra készítet. A SPECT (single photon emission tomography: egyfoton-emissziós tomográfia) és PET (positron emission tomography: pozitronemissziós tomográfia) vizsgálatok új radiofarmakonokkal a daganatok számos olyan tulajdonságát képesek megjeleníteni és mérni, amelyek nemcsak a diagnosztikában jelentenek előrelépést, hanem a daganatok kezelésének módját is megváltoztatják. Az alkalmazott terápia individuális hatékonyságának objektív mérésével a molekuláris képalkotás irányítja az ún. biológiai kezelést. A daganatok tulajdonságainak meghatározásával a biológiai kezelés az eddig ismert kezelési típusoknak – műtéti, kemo- és radioterápia – individuális szükségességét és sorrendjét határozzák meg.

A PET-vizsgálatok segítségével egzakt módon mérhetjük a daganatsejtek proliferációs aktivitását (^{11}C -metionin), vizsgálhatjuk az apoptózist, az angiogenezist, kimutathatjuk a hypoxiás területeket. A ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükóz (^{18}F -FDG) a daganat energiafelhasználását, a jelölt aminosav (^{11}C -metionin) a fehérje-anyagcserét, a ^{18}F -tirozin és a ^{18}F -timidin a DNS-metabolizmust, a ^{11}C -kolin a sejtmembrán metabolikus aktivitását jellemzi. A ^{18}F -DOPA a biogénamin-metabolizmust modellezi. A ^{18}F -FDG, a ^{11}C -metionin, a ^{18}F -timidin sikeres alkalmazásáról medulloblastomában már beszámoltak (9, 12, 28, 29).

Ezek a tulajdonságok a malignus daganatok általános jellemzői, de nem közvetlenül egy adott daganatra jellemzőek: nem kellően specifikus vizsgálatok. Egy daganat receptorstátusának ismerete az adott daganatra jellemző. Az ún. „receptor targeted molecular imaging” fajlagos, receptoraffin képalkotás. A célzott (targeted) képalkotás ismert példája a szomatostatinreceptorokkal történő vizsgálat. A receptor-specifikus vizsgálat nemcsak a diagnosztikában előny, hanem felhasználási lehetőséget jelenthet a terápiában is: specifikusan a daganatsejtekhez kötődő izotópokkal sugárkezelés végezhető, vagy citosztatikumoknak a daganatos sejtekhez való kötődésével a környező egészséges sejtek a terápia károsító hatásától megkímélhetők.

Szomatostatin

A humán szomatostatin 14 aminosavból álló neuropeptid. Ismert, hogy általános endokrin és exokrin gátló hatásán, a kognitív funkciók befolyásolásán kívül, közvetve és közvetlenül is gátolja a daganatos sejtosztódást. A daganatsejtek felszínén elhelyezkedő szomatostatinreceptorok (SSTR) reprezentálják azt a molekuláris bázist, amelyeken a radioaktív jelölt analóg vegyületek hatnak. A természetes szomatostatin egyforma affinitással kötődik mind az öt SSTR altípushoz. A 14 aminosavból álló fehérje azonban percek alatt

lebomlik, ezért a terápiás alkalmazásra hosszabb felezési idővel rendelkező, szintetikus analógokat állítottak elő. Az elmúlt 30 évben több mint 300 analóg vegyületet hoztak létre. Az ún. klasszikus analógok: octreotide (Sandostatin®), lanreotide (Somatuline Autogel®) és vapreotide (Sanvar®) az SSTR 2., 3. és 5. altípusához kötődnek. A radioaktív jelölt vegyületek közül napjainkban a ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide (Octreoscan®) az egyik legelterjedtebben alkalmazott vegyület, hatékonyabb és stabilabb, mint a többi analóg (17, 23).

A medulloblastoma sejteken jelentős mennyiségű szomatostatinreceptor mutatható ki. Az SSTR2 altípus jelenléte medulloblastomában kiugróan magas (2, 4, 7, 30).

Octreoscan

A különböző agydaganatok receptorstátusa igen eltérő, az adott szövettani típusra jellemző. Az *in vitro* vizsgálatok alapján MBL-ban elsősorban az SSTR2-höz kötődő Octreoscan felvétele volt várható (3, 19). A meningeoma és a low-grade astrocytoma bár nem neuroendokrin eredetű elváltozások, de ezekben a daganatokban is magas lehet az SSTR2-expresszió (3). A glia-eredetű daganatok közvetlenül nem termelnek SSTR2-t, ezért meglepő vizsgálati anyagunkban a GBM-ban szenvedő gyermekek magas Octreoscan-felvétele (négy betegből háromnál pozitív Octreoscan-szcintigramot detektáltunk) (1. és 4. táblázatok), feltehetően a vér-agy gát kiterjedt károsodásával összefüggésben (4, 6, 13, 22, 25).

A reziduális tumor, illetve az életképes tumorszövet elkülönítése a nekrozistól több módszerrel vizsgálható. A PET-vizsgálatok, melyek a bennmaradt, vagy a kezelés ellenére életképes tumorszövetre általában jellemző tulajdonságokat mérnek (általában), minden daganatféleségben hasonló képet adnak: fokozott cukorfelvétel, fehérje-anyagszere, proliferáció. A receptorspecifikus vizsgálat fajlagosan, csak az adott daganattípust mutatja ki. PET-vizsgálatra alkalmas szomatostatin-analóg a Ga68-DOTA-octreotide, melynek felbontóképessége szignifikánsan jobb, mint az Octreoscan-vizsgálaté (15).

Érdekes, hogy a több mint 40 éve alkalmazott hagyományos agyszcintigráfiai vizsgálatot is alkalmasnak találták a MBL-reziduális kimutatására (9, 12, 21, 28). Az MRI-vizsgálat szerepe is vitathatatlan a reziduális tumorszövet kimutatásában, még akkor is, ha az életképességről kevés felvilágosítást nyújt.

A jelen vizsgálatban a betegek 71,1%-ánál az MRI- és az Octreoscan-vizsgálatok eredményei megegyeztek (a teljes vizsgálati szám 66,1%-a). Ugyanakkor a betegek 35,6%-ánál a két képalkotó eljárás eredménye eltért egymástól (4. táblázat). Négy betegnél (hat vizsgálat) negatív MRI-lelet mellett pozitív Octreoscan-szcintigram készült, ill. 12 betegnél (13 vizsgálat) ellentétes eredményt kaptunk.

A negatív Octreoscan-vizsgálatok azt igazolják, hogy az MRI-vizsgálat felbontó képessége nagyobb, mint az Octreoscan-szcintigráfiáé. Így a

negatív Octreoscan-felvétel csak akkor értékelhető terápiás hatásként, ha a daganat előző vizsgálata octreotid-pozitív volt.

A szomatostatinnak mint növekedést gátló faktornak az egyik legjelentősebb hatása az, hogy a kóros sejtszaporodás különböző formáit képes befolyásolni (14, 26, 27).

A szomatostatin-analóggal történő vizsgálatok prioritását támasztja alá, hogy a daganatsejtek izotópfelvétele méri a daganat életképességét, a műtét utáni állapotot (részleges reszekció után), valamint jelzi, hogy a vegyület terápiás céllal is alkalmazható-e. Vizsgálatunkban recidív medulloblastomában (3 beteg), ependymomában (3 beteg), astrocytomában (2 beteg) és glioblastomában (2 beteg) mértünk Octreoscan-pozitivitást (2. táblázat).

A receptorstátus ismerete a klinikai gyakorlat számára szükséges ahhoz, hogy az Octreoscan-pozitív tumorokban a jelölt szomatostatin-analógot (napjainkban leginkább a Y90-DOTA-lanreotide vegyületet) terápiás célra is alkalmazhassuk a medulloblastomás gyerekek kezelésében (15).

Következtetések

1. Gyermekkori agytumoros betegeknél (beleértve a medulloblastomát is) az Octreoscan-vizsgálat differenciáldiagnózis felállítására nem alkalmas (szenzitivitása és specificitása szignifikánsan nem tér el az MRI-vizsgálatokétól).
2. Octreoscan-vizsgálattal a reziduális tumorszövet kimutatható, makroszkóposan komplett reszekció és kemoterápiás kezelés után is. A hegyszövet és a tumorszövet elkülöníthető.
3. Specifikusan a receptorokhoz kötődő (¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide) izotóp vegyület alkalmas a MBL kimutatására, a terápia nyomán követésére.
4. Az Octreoscan-vizsgálat Octreoscan-pozitív tumorokban megteremti a lehetőséget jelölt szomatostatin-analóg, illetve specifikusan a receptorokhoz kötődő izotóppal történő célzott sugárkezelés elvégzésére.

Irodalom

1. Bergeron C, Philip T. [Childhood cancer. Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic aspects]. *Rev Prat* 54:1489-1495, 2004
2. Beutler D, Avoledo P, Reubi JC, et al. Three-year recurrence-free survival in a patient with recurrent medulloblastoma after resection, high-dose chemotherapy, and intrathecal Yttrium-90-labeled DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide radiopeptide brachytherapy. *Cancer* 103:869-873, 2005
3. Cavalla P, Schiffer D. Neuroendocrine tumors in the brain. *Ann Oncol* (12 Suppl 2):S131-134, 2001
4. Cervera P, Videau C, Viollet C, et al. Comparison of somatostatin receptor expression in human gliomas and medulloblastomas. *J Neuroendocrinol* 14:458-471, 2002
5. Figols-Ladron de Guevara J, Lafuente-Sanchez JV. [The medulloblastoma.] *Rev Neurol* 43:213-217, 2006
6. Fricker G, Nobmann S, Miller DS. Permeability of porcine blood brain barrier to somatostatin analogues. *Br J Pharmacol* 135:1308-1314, 2002
7. Fruhwald MC, O'Dorisio MS, Pietsch T, Reubi JC. High expression of somatostatin receptor subtype 2 (sst2) in medulloblastoma: implications for diagnosis and therapy. *Pediatr Res* 45:697-708, 1999

8. Gordon GS, Wallace SJ, Neal JW. Intracranial tumours during the first two years of life: presenting features. *Arch Dis Child* 73:345-347, 1995
9. Gururangan S, Hwang E, Herndon JE, 2nd, et al. [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with medulloblastoma. *Neurosurgery* 55:1280-1288; discussion 1288-1289, 2004
10. Hauser P, Jakab Z, Lang O, et al. High incidence of brain tumors of childhood in Hungary between 1989 and 2001. *Med Pediatr Oncol* 41:590-591, 2003
11. Hauser P, Jakab Z, Lang O, et al. Incidence and survival of central nervous system involvement in childhood malignancies: Hungarian experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 27:125-128, 2005
12. Jacobs AH, Thomas A, Kracht LW, et al. 18F-fluoro-L-thymidine and 11C-methylmethionine as markers of increased transport and proliferation in brain tumors. *J Nucl Med* 46:1948-1958, 2005
13. Jaehde U, Masereeuw R, De Boer AG, et al. Quantification and visualization of the transport of octreotide, a somatostatin analogue, across monolayers of cerebrovascular endothelial cells. *Pharm Res* 11:442-448, 1994
14. Keri G, Szekelyhidi Z, Banhegyi P, et al. Drug discovery in the kinase inhibitory field using the Nested Chemical Library technology. *Assay Drug Dev Technol* 3:543-551, 2005
15. Kienast O, Kainberger F, Kurtaran A. [Diagnosis and therapy of diseases of the endocrine system: new trends in nuclear medicine]. *Wien Klin Wochenschr* 115 Suppl 2:2-5, 2003
16. Kocsis B, Pap L, Szekely G, Garami M. Inoperábilis agytumorok sugárkezelése gyermekkorban. *Magyar Onkológia* 49:221-228, 2005
17. Kvols LK, Woltering EA. Role of somatostatin analogs in the clinical management of non-neuroendocrine solid tumors. *Anticancer Drugs* 17:601-608, 2006
18. Miller AB. Childhood cancer control: is progress being made? *Int J Cancer* 118:2651, 2006
19. Muller HL, Fruhwald MC, Scheubeck M, et al. A possible role for somatostatin receptor scintigraphy in the diagnosis and follow-up of children with medulloblastoma. *J Neurooncol* 38:27-40, 1998
20. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro-oncol* 1:232-250, 1999
21. Padma MV, Jacobs M, Kraus G, et al. Radiation-induced medulloblastoma in an adult: a functional imaging study. *Neurol India* 52:91-93, 2004
22. Pardridge WM. Blood-brain barrier biology and methodology. *J Neurovirol* 5:556-569, 1999
23. Scarpignato C, Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview. *Chemotherapy* 47(Suppl 2):1-29, 2001
24. Skinner R, Wallace WH, Levitt GA. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood. *Lancet Oncol* 7:489-498, 2006
25. Steuer H, Jaworski A, Elger B, et al. Functional characterization and comparison of the outer blood-retina barrier and the blood-brain barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:1047-1053, 2005
26. Sukopp M, Schwab R, Marinelli L, et al. Structure-activity relationship studies optimizing the antiproliferative activity of novel cyclic somatostatin analogues containing a restrained cyclic beta-amino acid. *J Med Chem* 48:2916-2926, 2005
27. Tejada M, Gaal D, Hullan L, et al. A comparison of the tumor growth inhibitory effect of intermittent and continuous administration of the somatostatin structural derivative TT-232 in various human tumor models. *Anticancer Res* 26:3011-3015, 2006
28. Torii K, Tsuyuguchi N, Kawabe J, et al. Correlation of amino-acid uptake using methionine PET and histological classifications in various gliomas. *Ann Nucl Med* 19:677-683, 2005
29. Tsuyuguchi N, Takami T, Hara M, Sunada I. [Methionine positron emission tomography for brain tumor in children]. *Nippon Rinsho* 63(Suppl 9):263-270, 2005
30. Vaidyanathan G, Friedman HS, Affleck DJ, et al. Specific and high-level targeting of radiolabeled octreotide analogues to human medulloblastoma xenografts. *Clin Cancer Res* 9:1868-1876, 2003
31. Wong TT, Ho DM, Chang KP, et al. Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975-2004). *Cancer* 104:2156-2167, 2005
32. Yalcin B, Buyukpamukcu M, Akalan N, et al. Value of surveillance imaging in the management of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol* 38:91-97, 2002
33. Yang CP, Hung IJ, Jaing TH, et al. Cancer in infants: a review of 82 cases. *Pediatr Hematol Oncol* 22:463-481, 2005