

18F-FDOPA alapú sugártervezés a glioblastoma multiforme modern  
ellátásában

**Doktori (Ph.D.) értekezés**

Sipos Dávid

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2022



**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM**  
**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR**  
**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József**

**Programvezető: Dr. Kiss István**

**Témavezető: Dr. med. habil Kovács Árpád, egyetemi docens**

**Társ témavezető: Dr. Repa Imre, egyetemi tanár**

18F-FDOPA alapú sugártervezés a glioblastoma multiforme modern  
ellátásában

**Doktori (Ph.D.) értekezés**

Sipos Dávid

Pécs, 2022

## Tartalom

Rövidítések jegyzéke .....	6
Bevezetés .....	8
<b>1. A primer rosszindulatú agydaganatok .....</b>	<b>10</b>
1.1. A primer rosszindulatú agydaganatok epidemiológiai háttere .....	10
1.2. A primer rosszindulatú agydaganatok kezelése .....	12
1.3. A primer rosszindulatú agydaganatok kivizsgálása .....	13
1.4. A primer rosszindulatú agydaganatok sugárkezelése.....	14
1.5. A primer rosszindulatú agydaganatok sugárkezelésének rizikószervei .....	16
1.6. A primer rosszindulatú agydaganatok sugárkezelésének PTV koncepciói.	17
1.7. A primer rosszindulatú agydaganatok sugárkezelésének technikája.....	17
1.8. A primer rosszindulatú agydaganatok sugárkezelésének protokollja - Stupp protokoll.....	18
<b>2. PET/CT és PET/MR hibrid képalkotás alkalmazása az onkológiában.....</b>	<b>20</b>
2.1. 18F-FDOPA radiotracer alkalmazhatósága glioma esetén .....	21
2.2. 18F-FDOPA alkalmazhatósága PET diagnosztikai képalkotásban agyi rosszindulatú daganatok esetében .....	23
2.2.1. A 18F-FDOPA prediktív értéke a túlélésre.....	23
2.2.2. A 18F-FDOPA használata non-invazív grádus meghatározásra primer rosszindulatú agydaganatok esetén .....	23
2.2.3. A 18F-FDOPA használata a primer rosszindulatú agydaganatok idegsebészeti beavatkozásához és besugárzástervezéséhez .....	25
2.2.4. A 18F-FDOPA alkalmazása a kezelésre adott válasz megítélésére primer rosszindulatú agydaganatok esetén .....	26
2.2.5. A 18F-FDOPA hatása a betegutakra a primer rosszindulatú agydaganatok esetén.....	27
2.2.6. A 18F-FDOPA diagnosztikai azonosságának meghatározása más képalkotó modalitások sajátásaival primer rosszindulatú agydaganatok esetén.....	27
2.2.7. A 18F-FDOPA szerepe az agyi metasztázisok felismerésében .....	28
<b>3. A disszertáció célkitűzései .....</b>	<b>29</b>
<b>4. A disszertáció alapjául szolgáló közlemények bemutatása .....</b>	<b>30</b>
4.1. Célkitűzés I. ....	30
4.1.1. Anyag és módszer .....	30
4.1.2. Eredmények .....	31
4.1.3. A kombinált onkológiai kezelés mellékhatása és toxicitása primer rosszindulatú agydaganatban szenvedő betegeknél .....	32
4.1.4. Progresszió és túlélés meghatározása primer rosszindulatú agydaganatok esetén.....	33
4.1.5. Megbeszélés .....	38
4.2. Célkitűzés II. ....	41
4.2.1. Anyag és módszer .....	42

4.2.2.	Besugárzástervezés .....	42
4.2.3.	Eredmények .....	43
4.2.4.	Megbeszélés .....	44
4.3.	Célkitűzés III. ....	47
4.3.1.	Anyag és módszer .....	48
4.3.2.	Mintavétel módja, folyamata .....	48
4.3.3.	Alkalmazott statisztikai módszerek.....	49
4.3.4.	Eredmények .....	50
4.3.5.	Utánkövetés.....	52
4.3.6.	Konklúzió.....	54
<b>5.</b>	<b>Megbeszélés .....</b>	<b>56</b>
<b>6.</b>	<b>Limitációk a primer rosszindulatú agydaganatos betegek kemoradioterápiás kezelése során .....</b>	<b>66</b>
<b>7.</b>	<b>A disszertáció új tudományos eredményei és azok klinikai alkalmazhatósága .....</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>Összefoglalás, kutatási ajánlások .....</b>	<b>70</b>
<b>9.</b>	<b>Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>71</b>
<b>10.</b>	<b>Tudományos tevékenység.....</b>	<b>73</b>
10.1.	Az értekezés témájával összefüggő publikációk .....	73
10.1.1.	Folyóirat közlemények:.....	73
10.1.2.	Előadások.....	73
10.1.3.	Az értekezés témakörében elnyert nemzetközi és hazai díjak .....	75
10.2.	Az értekezés témájától független közlemények.....	75
10.2.1.	Az értekezéstől független publikációk .....	75
10.2.2.	Az értekezéstől független előadások.....	78
<b>11.</b>	<b>Irodalomjegyzék.....</b>	<b>86</b>
<b>12.</b>	<b>Mellékletek .....</b>	<b>103</b>

## Rövidítések jegyzéke

18F-FDG - 2-deoxy-2-(fluorine-18) fluoro-D-glucose

18F-FDOPA - 3,4-dihydroxy-6-(18F) fluoro-L-phenylalanine

18F-FMISO - 18F-fluoromisonidazole

3D-CRT - 3dimensional conformal radiotherapy/3-dimenziós konformális besugárzás

BTV – biological tumor volume/biológiai tumortérfogat

CT – computer tomográfia

CTV – clinical tumor volume/klinikai tumortérfogat

EANM - European Association of Nuclear Medicine

EANO - European Association of Neurooncology

ECOG státusz – Eastern Cooperative Oncology Group status

EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESTRO-ACROP - European Society for Radiation and Oncology -Advisory Committee on Radiation Oncology Practice

FET - O- (2- [18F] -fluor-etil) -l-tirozin

GBM - glioblastoma multiforme

GTV – gross tumor volume/makroszkópos tumortérfogat

ICRU - International Commission on Radiation Units and Measurements

IMRT - intensity-modulated radiation therapy/intenzitás modulált besugárzás

KIR – központi idegrendszer

MET - [11C-metil] -l-metioninnal

MPRAGE - Magnetization Prepared - RApid Gradient Echo

MR – mágneses rezonancia

OAR – organs at risk/rizikószervek

PET – pozitron emissziós tomográfia

PRV – planning risk volume

PTV- planning target volume/tervezési céltérfogat

RANO - Response Assessment in Neurooncology

RTOG - Radiotherapy and Oncology Group

SNMMI - Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

SVC – supplementary volume contour/kiegészítő térfogatkontúr

TMZ – temozolomide

VMAT - volumetric modulated arc therapy/volumetrikus modulált ívterápia

WBRT – whole brain radiotherapy/teljes agyi besugárzás

WHO – World Health Organization

## Bevezetés

A glioblastoma multiforme (GBM) a központi idegrendszeri (KIR) malignus gliális daganatok legagresszívebb formája. A GBM megközelítőleg 15% -át teszi ki a primer KIR daganatoknak, incidenciáját tekintve 3 megbetegedés jut 100 000 lakosra, a betegség öt éves túlélése napjainkban sem éri el a 10%-ot. A betegség kezelése komplex onkológiai feladat<sup>81</sup>.

A lehetőség szerinti teljes sebészi eltávolítást követően, amennyiben a beteg állapota lehetővé teszi, Temozolomide és Avastin alapú kemoterápia és 3D alapú sugárterápia szükséges protokoll szerint. A modern kezelési eljárások mellett is a GBM betegeknél az esetek többségében egy éven belüli lokális kiújulás jelentkezik, mely a nemzetközi és hazai adatok alapján döntően a tumorágyban, illetve annak 1-1,5 cm-es környezetén belül manifesztálódik. Az átlag túlélési idő GBM betegséggel diagnosztizált és kezelt páciensek esetén 12-15 hónap közé tehető<sup>81,70</sup>.

A modern 3D alapú sugárkezelés alapvető kezelési modalitásnak tekintendő a GBM ellátásában. A modern 3D sugárterápia kivitelezése, tervezése során a besugárzásra kerülő terület meghatározása computer tomográfia (CT) és mágneses rezonancia (MR) képalkotó modalitás 3D keresztmetszeti információin alapszik. A makroszkópos tumortérfogat (gross tumor volume – GTV) meghatározására a sebészi beavatkozást megelőző és sebészi beavatkozást követő gadolinium alapú kontrasztanyagot halmozó T1 súlyozott felvételeket, továbbá T2 súlyozott felvételeket alkalmaznak CT fúzióval kombinálva. A legfrissebb kontúrozási, tumor definíciós ajánlásokat követve a reszekciós üreg is részét képezi a GTV volumennek<sup>65,85</sup>.

A gadolinium agyszöveti kontrasztanyaghalmozását a vér-agy-gát sérülése okozza, mely adott esetben megnehezítheti a sebészi beavatkozást követő változások és a reziduális tumor diagnosztikai megítélhetőségét. A kontrasztanyag halmozása nem minden esetben felel meg a daganat valós kiterjedésének<sup>92</sup>. A kiújulási hajlamra való tekintettel és a daganatos infiltrációnak köszönhetően a klinikai tumortérfogat (CTV – clinical tumor volume) meghatározása során a GTV terület kerül kiterjesztésre 2 cm-rel az anatómiai korrekciókat figyelembe véve<sup>74</sup>. A konvencionális protokoll szerinti céltérfogat meghatározás mellett napjainkban egyre nagyobb szerep jut a pozitron emissziós tomográfián (PET) alapuló funkcionális képalkotásra, mely biológiai (BTV – biological tumor volume) plussz információt



nyújt a tumorról. A CT és MR képalkotáson alapuló anatómiai információ limitált a PET képalkotás morfo-metabolikus információihoz viszonyítva, ugyanis a CT és MR elsősorban a struktúrális, anatómiai elváltozásokat képes megjeleníteni, szemben a PET képalkotás által nyújtott morfo-metabolikus képi információval. A PET képalkotás nyújtotta többletinformáció felhasználható a kezelés eredményességének megítélésére, a noninvazív grádus besorolásra, a differenciáldiagnózis felállítására, továbbá a tumor kiterjedésének pontosabb meghatározására is. A modern sugártervezésben a PET információ integrálása a céltérfogat definícióba növelheti a célterület kiterjesztését, a tumordefiníció és lokalizáció pontosságát<sup>66,78,87</sup>.

A glükóz metabolizmuson alapuló 2-deoxy-2-(fluorine-18) fluoro-D-glucose (18F-FDG) radiotracerrel történő képalkotással szemben az aminosav analógú PET radiotracerek magas halmozással jellemezhetőek a daganatos elváltozásokban, míg a "normálisnak" vélt agyszövetben alacsony dúsulást mutatnak. A 3,4-dihydroxy-6-(18F) fluoro-L-phenylalanine (18F-FDOPA) egyike a legintenzívebben vizsgált aminosav analógú radiotracereknek, melyet manapság a KIR malignus elváltozásainál rendre alkalmaznak. Az említett radiotracer malignus sejtekben történő fokozott dúsulásáért többek között a tumorsejtek megnövekedett fehérje szintézise a felelős<sup>66,94</sup>.

A különböző daganattípusok diagnosztikájára alkalmazandó radiotracerek alkalmazásáról standardizált ajánlásokat adott ki többek között a European Association of Nuclear Medicine (EANM), a European Association of Neurooncology (EANO), a Response Assessment in Neurooncology (RANO) és a Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) is<sup>86</sup>.

A PET/RANO csoport jelenlegi irányelvét tekintve, a központi idegrendszeri tumorok esetén a PET képalkotás sugárterápia tervezéséhez és kezelése monitorozásához használt traceradatok többsége [11C-metil] -l-metioninnal (MET) és O- (2- [18F] -fluor-etil) -l-tirozin (FET) radiotracer melletti információkon alapszik. A sugárterápia tervezésekor a céltérfogat meghatározás során a MET, FET és FDOPA vizsgálatok azt mutatták, hogy az említett radiotracerek által meghatározott biológiai céltérfogat (biological target volume-BTV) kiterjedése általában túlmutat a konvencionális képalkotó modalitások által definiált kontrasztanyag halmozás területén a WHO III/IV grádusú gliomák esetén<sup>93</sup>.

# 1. A primer rosszindulatú agydaganatok

## 1.1. A primer rosszindulatú agydaganatok epidemiológiai háttere

A felnőttkori primer KIR daganatok alacsonyabb incidenciával fordulnak elő más szolid (például légzőrendszeri, colorectalis vagy akár az emlő) elváltozásokhoz képest. Ellenben a szolid daganatos elváltozások hematogén agyi áttétei gyakran kerülnek felismerésre a KIR régióban. Magyarországon jelenleg évente megközelítőleg 600-800 primer és 3000-4000 másodlagos agydaganat kerül felismerésre, és az incidencia folyamatos növekedést mutat<sup>75</sup>.

Más szervek szolid daganataival szemben a primer központi idegrendszeri daganatok esetén nem használunk rutinszerűen TNM klasszifikációt, az áttétek, mind távoli, mind regionális szinten ritkaságnak számítanak. A KIR malignus elváltozásainál a szövettani besorolást nehezíti a sokféle terminológia, továbbá a jó-, és rosszindulatúság közötti bizonytalan határ. A definíciós nehézségek mellett fontos, hogy általánosságban az idegszövet eredetű primer tumoroknál alacsony (Grade I-II) és magas (Grade III-IV) grádusú elváltozásokat különböztethetünk meg<sup>81,65</sup>.

A gliális eredetű elváltozások döntő többsége magas malignitású elváltozás. A KIR daganatok kialakulásának hátterében számos ok felsorolható, úgymint genetikai faktorok, familiáris halmozódás, vírusfertőzés, karcinogén ágensek, sugárhatás. Tünetekre való tekintettel az elváltozás lokalizációjából adódó, érintett struktúrák funkciójának izgalmi/kiesési funkciói jelentkeznek először, előrehaladott állapotban koponyaűri nyomásfokozódás, tömegeltolódás alakulhat ki. Jellemző tünetként jelentkezhet előzmény nélküli epilepsziás roham, végtaggyengeség, személyiségzavar, látászavar, hormonháztartásbeli változás. Az asztmás és más allergiás állapotban szenvedő betegek esetén alacsonyabb a kockázata a GBM-nek. Nincs bizonyíték arra, hogy a GBM összefügg a páciens életmódjával, mint például a dohányzási szokásokkal, az alkoholfogyasztással, a kábítószer-fogyasztással vagy az étrendbe iktatott nitrozo-vegyületekkel. A GBM-ben szenvedő betegek túlélését befolyásoló prognosztikai tényezők közé sorolandó a tumor reszekálhatósága, lokalizációja, mérete, multifokalitása, valamint az előrehaladott életkor, a társbetegségek és a beteg általános állapota egyaránt<sup>14,21,38</sup>.

A GBM-et elsősorban idősebb korban diagnosztizálják, a diagnózis felállításakor a median életkor 64 év. A GBM incidenciája az életkorral növekszik (75–84 éves populáció), majd 85 éves kor után csökkenő tendenciát mutat. A primer glioblastomával rendelkező páciensek kora általában magasabb (átlagéletkor 55 év; median 64 év), mint a másodlagos GBM esetében (átlagéletkor 40 év). A GBM gyermekeknél nem tekintendő gyakori elváltozásnak. A gyermek- és felnőttcsoportok DNS-metilációs mintázata hasonló, de vannak különálló klaszterek, amelyek túlnyomórészt gyermekeknél és serdülőknél találhatók meg<sup>53,12</sup>.

Összességében elmondható, hogy a GBM incidenciája magasabb a férfiaknál, mint a nőknél (3,97 vs. 2,53 az Egyesült Államokban). A férfi-nő arány minden agyi lokalizációban megnő, a hátsó koponyagödör régiójának daganatainak kivételével. A GBM leggyakrabban a supratentorialis régióban fordul elő (frontális, temporális, parietális és occipitalis lebeny), a leggyakoribb a frontális lebenyben, több lebenyt érintően (átfedő daganatok), majd a temporális és parietális lebenyek régiójában. A GBM ritkán lokalizálódik a kisagyi régióba, és még ritkábban fordul elő a gerincvelőben. Lokalizációnak megfelelően eltérő betegség lefolyás figyelhető meg régióként. A GBM kisagyi elhelyezkedése gyakoribb fiatalabb (50–56 éves korcsoport) betegeknél; a supratentorialis elhelyezkedés az idősebb betegeknél (62–64 éves korcsoport) elterjedt, a kisagyi megjelenés ritka (0,4–3,4%) az említett korcsoportok esetén<sup>32,46,47,49</sup>.

## 1.2. A primer rosszindulatú agydaganatok kezelése

A GBM “gold-standard” kezelése multidiszciplináris megközelítésen alapszik. A primer kezelési protokoll lehetőség szerint első lépésben radikális műtétet alkalmaz, amelyet sugárterápia követ, kombinált kemoradioterápia adjuváns TMZ vagy Avastin adásával, vagy kontraindikáció esetén anélkül. Ideális esetben a kontrasztanyagot halmozó tumor maximális biztonságos reszekcióját szükséges elvégezni. Abban az esetben, amennyiben a sebészi beavatkozás jelentős funkcionális károsodást eredményezne, nyílt vagy sztereotaksziás biopsziát szükséges végezni. A GBM szövettani verifikációja szükséges a nagy dózisu kemoradioterápia elvégzése előtt, azonban kivételes körülmények között ettől eltekinthetünk, például diagnosztikai kivizsgálásokra, vagy szövettani mintavételre alkalmatlan idős betegeknél. A beteg kezelési módja minden esetben multidiszciplináris onkoteam döntésén alapszik<sup>29,13</sup>.

Kezdetekben, palliatív jelleggel a GBM-es betegeket csak teljes agy besugárzással (WBRT – whole brain radiotherapy) kezelték, általában 10x3 Gy összdózisban. A leadott dózis nem volt elégséges, a lokális kontroll maximalizálása érdekében magas terápiás dózis elérésére volt szükség. A rizikószervek (OAR – organs at risk) közelsége és a nagy dózisu besugárzás igényének felismerése motiválta az onkolradiológusokat a tervezési folyamatok/technikák fejlesztésére az elmúlt 40 évben. A GBM sugárkezelésében kezdetben kétfázisú, mezőszűkítést alkalmazó agyi besugárzást vezettek be, majd a továbbiakban a fokális sugárterápiás technikát fejlesztették ki 3-dimenziós konformális besugárzás (3D-CRT) formájában a magasabb konformalitás elérése érdekében. A technológia fejlődése tette lehetővé olyan eljárások bevezetését, mint az intenzitás modulált sugárterápia (IMRT) és a volumetrikus intenzitású modulált ívterápia (VMAT). Mivel a modern besugárzási technikák a nagy dózisu régió tekintetében magas konformalitásúnak tekinthetőek, a tervezés során definiált céltérfogatok (PTV) pontos meghatározása egyre fontosabbá válik<sup>1,2,26</sup>.

### 1.3. A primer rosszindulatú agydaganatok kivizsgálása

A 2016-ban megjelent European Society for Radiation and Oncology - Advisory Committee on Radiation Oncology Practice (ESTRO-ACROP) irányelve alapján, mely a GBM sugárterápiás célmeghatározására irányul, a 3D alapú sugárkezelés tervezésénél a céltérfogat meghatározására kontrasztanyag adását követően T1+T2/FLAIR szekvenciák használata szükséges. A T2/FLAIR szekvenciák által definiált információkat fenntartásokkal szükséges kezelni, ugyanis az említett szekvenciák által mutatott jelintenzitás változhat a tumor térfoglalása, továbbá a sebészi beavatkozás után jelentkező ödéma függvényében. Amíg a hagyományos MR szekvenciák (pl. T1, T2 és FLAIR) lehetővé teszik a daganat térfogati határainak pontos meghatározását, a perfúzióval és diffúzióval súlyozott MR szekvenciák potenciálisan információt szolgáltatnak az érintett régió vértérfogataról, mikrostrukturális felépítéséről, főleg a magas grádusú gliomák esetén. A funkcionális képalkotás szerepe a célmeghatározás szempontjából a GBM kezelésében továbbra sem egyértelmű. A perfúzió és diffúzió súlyozott MR, MR spektroszkópiával, vagy anélkül alkalmazva, a GBM-es betegek rutinszerű sugárterápia tervezési folyamata során nem kerül figyelembevételre<sup>31,72</sup>. Hasonlóképpen nincs konkrét definiált szerepe jelenleg a PET képalkotásnak a céltérfogatok meghatározásában. A korábbi vizsgálatok olyan radiotracerek alkalmazásának ígéretes eredményeit mutatták be, mint a FET-PET és a MET-PET. A céltérfogat meghatározására, egyértelmű "gold-standard" és prospektív kutatás eredményeinek hiányában a GTV vagy a CTV terület meghatározásához az említett módszerek egyelőre általánosan nem ajánlottak. Megemlítik azonban, hogy a PET képalkotás (MET vagy FET radiotracert alkalmazva) hasznos lehet a kiújulások során alkalmazandó re-irradiáció tervezésének kontextusában. A sugárterápiát követő kontroll konvencionális képalkotó modalitások nehezen tudnak különbséget tenni a kezelés okozta kiterjedt változások miatt (pl. nekrozis), mely elváltozások a PET képalkotás segítségével nagyobb pontossággal differenciálhatóak<sup>48,37,35</sup>.

## 1.4. A primer rosszindulatú agydaganatok sugárkezelése

A TMZ/Avastin együttes adása a sugárterápiával javította a túlélési és lokál kontrollban elért eredményeket, idővel azonban szinte minden betegnél kialakul a tumor lokális kiújulása, többnyire a primer daganat közeli lokalizációjában. A makroszkóposan reszekált daganatok esetén a kiújulás a daganat infiltrálódási területein valószínűsíthető a fehérállományi pályáknak megfelelően. A kiújulás további oka lehet még a nem megfelelő tumorcid terápiai dózis, mely dózist a normál egészséges agyszövet tolerancia dózisa tovább korlátoz.

A jelenleg alkalmazott standard eljárásokban leggyakrabban a GTV 1,5–2 cm-es kiterjesztését alkalmazzák a CTV terület definiálására az anatómiai határok figyelembe vétele mellett. A 1,5-2 cm-es kiterjesztés nemzetközi felmérések eredményein alapszik, ugyanis a kiújulások több mint 80%-a a kontrasztanyagot halmozó elváltozás 2 cm-es peremén belül jelentkezett a restaging CT/MR vizsgálatokon<sup>7,43,8,22</sup>.

A korlátozott számban rendelkezésre álló nemzetközi vizsgálati eredmények alapján több kontúrozási irányelv született, azonban általánosságban két fő módszert ismerünk a CTV definiálására. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ajánlása alapján a besugárzást egyetlen fázisban szükséges kivitelezni (60 Gy összdózis, 2 Gy/frakció), amíg a Radiotherapy and Oncology Group (RTOG) két fázisban ajánlja a kezelés kivitelezését, mely során egy kezdeti nagyobb terület kap 46 Gy dózist, majd “visszaszűkítik” (booster) a területet a fennmaradó 14 Gy dózistra. A különféle konszenzusos gyakorlatok randomizált összehasonlítását nem végezték el, de két közelmúltbeli multicentrikus vizsgálatban mindkét megközelítést engedélyezték, továbbá nem figyeltek meg különbséget a progresszió nélküli vagy a teljes túlélésben az eltérő metódusok alkalmazása mellett. Más retrospektív tanulmányok összehasonlították az EORTC konszenzust az RTOG által használt konszenzussal, és megerősítették, hogy a nagyobb PTV-k nem eredményeztek csökkenést a marginális, vagy a távoli kiújulások terén<sup>64,34</sup>. Ezen eredményekből adódóan Európában az egyfázisú kezelési protokoll támogatott, és használt széleskörűen. A további eredményekre alapozva a kétfázisú technika eredményeként nagyobb mennyiségű normál agyi régió kap magas vagy mérsékelt sugárdózist, mely a kognitív képességek potenciálisan nagyobb károsodási

kockázatával járhat. Az egyfázisú kezelés pragmatikusabb, mivel csak egy tervezési szakaszra van szükség<sup>64,34</sup>.

Az optimális céltérfogat meghatározása a GBM-es betegek számára egyensúlyt jelent a kezelésből adódó toxicitás minimalizálása és a lehető legnagyobb tumorkontroll kialakítása között. A műtét utáni MR felvételek fúziója a tervezéses CT felvétellel ajánlott a célterületek pontos meghatározása érdekében. Bár a korai posztoperatív MR vizsgálat ajánlott (pl. 48 órán belül) a műtét után fennmaradó daganat jelenlétének és mértékének kimutatására, ennek a vizsgálatnak önmagában a sugárterápia tervezéséhez való felhasználása alulbecsülheti a betegség kiterjedésének mértékét a kezelés megtervezésekor. Ideális esetben 48 órán belüli posztoperatív MRI vizsgálatot szükséges alkalmazni. Általában a kontrasztanyagot vékony szeletvastagságú (legfeljebb 3 mm) T1-súlyozott és FLAIR szekvenciákat indokolt fuzionálni a tervezéses CT felvételekkel. Az 1 mm-es izotrop MPRAGE felvételek használata javíthatja a szürke és fehérállomány, valamint a kis anatómiai struktúrák (hippocampus, tractus opticus) körülhatárolását, jelentősen csökkentheti az áramlási artefaktumokat, és pontosabb CT/MRI regisztrációt eredményezhet; azonban kevésbé érzékeny a kontrasztanyag halmozásra, összehasonlítva az SE vagy TSE T1-súlyozott szekvenciákkal<sup>64</sup>. Néhány ígéretes adat ellenére a funkcionális MRI technikák, köztük a perfúzió súlyozott képalkotás (PWI), a diffúzió súlyozott és a diffúziós tenzor képalkotás (DWI/DTI), valamint a PET-CT alkalmazása továbbra is megerősítésre vár<sup>64</sup>.

A makroszkóposan eltávolított daganat esetén a GTV régiójába a sebészi reszekció üregének (amennyiben jelen van), továbbá a T1 súlyozott MR felvételen kontrasztanyagot halmozó reziduális daganatnak szükséges beletartoznia, a daganatot körülvevő ödémán kívül. GTV-nek általánosan tartalmaznia kell az összes posztoperatív kontraszthalmozó területet, azonban a kontraszthalmozás egyes területei műtét utáni infarktus vagy gliosis kórképét is jelentheti. A tervezéses MR felvételek összehasonlítása a preoperatív vizsgálatokkal és a posztoperatív diffúzió súlyozott képalkotással (DWI) segíthet differenciálni a posztoperatív érrendszeri változásokat a reziduális daganattól, pontosabb GTV definiálást eredményezve ezzel. Kiújult GBM-ben szenvedő betegeknél a nem halmozó területek lehetnek a daganat komponensei, ilyen esetekben fontolóra vehető a T2/FLAIR hiperintenzitásának integrálása a GTV területbe a kontrasztanyagot halmozó területtel együtt<sup>64</sup>.

A CTV terület a GTV területének kiterjesztésével kerül meghatározásra, figyelembe véve a mikroszkópikus terjedését az elváltozásnak. A kiújulásra való tekintettel, továbbá a daganat infiltratív tulajdonságát figyelembe véve 20 mm az ajánlott margó, amelyet a tumor feltételezett terjedésének minden irányában alkalmazni szükséges az anatómiai korlátokat figyelembe véve, melyek a következők: koponyánál (0 mm, csontablak segítségével) csökkentve, kamrák (5 mm), falx (5 mm), tentorium cerebelli (5 mm), tractus opticus/chiasma opticum és agytörzs (mindegyik 0 mm). Egyes kutatások szerint a CTV területét úgy kell meghatározni, hogy az magában foglalja a kóros T2/FLAIR MR jel teljes régióját, amelyet a peritumoralis ödéma jelenlétének tekintenek, azonban nincsenek direkt adatok arra vonatkozóan, hogy inklúziójuk hatást gyakorolna a kezelési kimenetelre. Amennyiben a magas jelintenzitással bíró régiókat beillesztjük, különösen akkor, ha úgy tekintünk ezekre a területekre, mint alacsony grádusú daganat, a T2 és a FLAIR szekvenciák összehasonlítása azt eredményezi, hogy a FLAIR információn alapuló céltérfogatok nagyobbban bizonyulnak majd, mint a T2 információn alapuló területek, ebből adódóan a rendellenes FLAIR jelintenzitással bíró régiót szükséges használni a céltérfogat meghatározásához<sup>64</sup>.

Az ödéma és a reziduális tumor differenciál diagnosztikája komoly kihívást jelent, olykor szinte lehetetlen is. Az előzményben szereplő alacsony grádusú daganat az IDH1 mutáció jelenléte vagy a megnövekedett agyi vértérfogat arány dinamikus szuszceptibilitás súlyozott kontrasztanyagot halmozó perfúziós felvételeknél mind növeli annak valószínűségét, hogy a FLAIR hiperintenzív régiói a tumor összetevőjét jelzik kiújult GBM esetén<sup>64</sup>.

### **1.5. A primer rosszindulatú agydaganatok sugárkezelésének rizikószervei**

A 3D besugárzás tervezés során a védendő rizikószerveket, beleértve a látóidegeket, a chiasmát, a szemeket, a szemlencsét, az agyat és az agytörzset, kontúrozni szükséges. Egyéb potenciális rizikószervek közé tartozik a belső fül, a könnymirigyek, az agyalapi mirigy és a hipotalamusz. Bizonyos esetekben, amikor a daganat elhelyezkedése lehetővé teszi, egyes onkológusok kontúrozzák a kontralaterálisan elhelyezkedő hippocampust is (a régió védelme érdekében), amennyiben az összdózist ez nem befolyásolja. A rizikószervek kontúrjainak



“kiterjesztése” a planning risk volume (PRV) területet adja, mely magába foglalja a kezelés melletti beállítási pontatlanságból adódó hibákat. A PRV és a PTV közötti átfedések szükségessé tehetik a PTV dózis csökkenését a rizikószervek toleranciadózisainak megfelelően<sup>69</sup>.

## **1.6. A primer rosszindulatú agydaganatok sugárkezelésének PTV koncepciói**

A PTV kontúrozása során figyelembe kell venni későbbi frakcionált kezelés során felmerő bizonytalanságokat, beleértve a CT-MR fúzióból eredő, továbbá a beteg pozicionálásából adódó pontatlanságokat egyaránt. Szükséges a CTV területét a PTV margóra korlátozni egy legfeljebb 3-5 mm körüli kiterjesztéssel, a környező normál szövetek toleranciadózisait figyelembe véve. Ez az elv a mindennapi gyakorlatban használt hőre lágyuló maszkrendszerekkel kivitelezhető, kombinálva az online vagy offline képalkotó lehetőségekkel a modern lineáris gyorsítók esetén. A végleges kontúroknak az intézményi rögzítési technikának és minőségbiztosítási méréseknek kell megfelelniük. Ideális esetben minden részlegnek ellenőriznie szükséges az általuk létrehozott eredményeket, és alkalmazniuk kell az adatok által meghatározott céltérfovatokat, védendő szervek kontúrjait<sup>15,56</sup>.

## **1.7. A primer rosszindulatú agydaganatok sugárkezelésének technikája**

A 3D-CRT a GBM-es betegek kezelésének többségénél továbbra is alapértelmezettnek számít, de az IMRT/VMAT technikákat egyre gyakrabban használják a sugárterápiás központokban, kiemelten agyi lokalizációban, volumetrikusan vagy térben kihívást jelentő daganatok esetén. Kisebb, gömb alakú frontális, vagy parietális elhelyezkedésű daganatok esetén a 3D-CRT gyakran elegendő módszer, míg az IMRT/VMAT kiváló megoldásokat nyújthat olyan daganatok (pl.: temporális, insularis megjelenés) esetén, amelyek az agytörzs vagy az orbita közvetlen közelében helyezkednek el, vagy amelyek szabálytalan alakúak. A VMAT technikát gyakrabban használják, mint az IMRT-t; a konformitásuk hasonló, azonban VMAT alkalmazása során gyorsabb tervezés és kivitelezés érhető el. A

GTV és a CTV célmeghatározását nem befolyásolhatja a GBM kezelésére alkalmazott sugárzási technika (3D-CRT, IMRT vagy VMAT), a frakcionálás típusa (standard vagy hipofrakcionált), vagy a konkurens kemoterápia alkalmazása. A palliatív sugárterápiával kezelt betegek többsége számára a 3D-CRT megfelelő technika. A dózis értékét emelni szükséges, amelynek korlátja a normál agyszöveti károsodás, mely hosszú távon neurokognitív károsodást idézhet elő<sup>30,50</sup>.

A standard előírt technika az International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) irányelveknek felel meg (ICRU 50, 62), mely 100%-os dózist kér az izocenterre, biztosítva, hogy a 95%-os izodózis terület lefedje a PTV legalább 95%-át. A kritikus rizikószervek jelenléte (pl.: agytörzs, chiasma) kompromisszumot tehet szükségessé a PTV helyenkénti aluldozírozása érdekében<sup>69</sup>. A fiatalabb, jobb általános állapotban lévő GBM-mel kezelt páciensek "gold-standard" kezelési protokollja a 60 Gy összdózis 30 alkalom/2 Gy frakcióban, konkurens napi orális TMZ adása mellett. Idős- (>70 év), vagy gyenge Karnofsky-indexszel rendelkező (KPS<70) páciensek esetén a hipofrakcionált sémák ajánlottak, például 40 Gy 15 alkalom/2,67 Gy frakcióban, vagy 34 Gy 10 alkalom/3,4 Gy frakcióban<sup>56,40</sup>.

### **1.8. A primer rosszindulatú agydaganatok sugárkezelésének protokollja - Stupp protokoll**

Stupp és mtsai kutatásukban az újonnan diagnosztizált, szövettanilag igazolt glioblasztómában szenvedő betegeket véletlenszerűen sorolták be két csoportba. Az első csoport kizárólag sugárkezelésben részesült (frakcionált fokális besugárzás napi 2 Gy frakciókban, heti 5 napon keresztül, 6 héten át, összesen 60 Gy összdózisig). A második csoport a sugárkezelés mellé naponta temozolomidot kapott (75 mg testfelület négyzetméterenként) heti 7 napon át a sugárterápia első napjától az utolsó napig számítva, majd további hat ciklus adjuváns temozolomidot (150-200 mg négyzetméterenként, heti 5 napon keresztül, 28 napos ciklusban). Felmérésükben 85 központból összesen 573 beteg eredményeit elemezték, a medián életkor 56 év volt, a betegek 84 százaléka esett át a műtéti beavatkozásra. A medián 28 hónapos követés után a medián túlélés 14,6 hónapnak bizonyult sugárkezelés és temozolomid mellett; 12,1 hónap kizárólag sugárterápia alkalmazása esetén. A kétéves túlélési

arány 26,5 százalék volt sugárterápia és temozolomid adását követően, 10,4 százalék csak sugárkezelés esetén. A sugárterápiával és a temozolomiddal kivitelezett egyidejű kezelés a betegek csupán 7 százalékánál grade 3-4. fokozatú hematológiai toxikus hatást eredményezett. Eredményeik alapján a temozolomid applikálása az újonnan diagnosztizált glioblasztómában szenvedő páciensek sugárkezelése mellett klinikailag jelentős, statisztikailag szignifikáns túlélési előnyt eredményezett minimális toxicitási mellékhatás mellett. A Stupp-protokoll a GBM kezelésének standardjává vált 2005-ös megjelenése óta, mivel jelentős túlélési javulást eredményezett. A protokoll során a lehetőségekhez mért maximális sebészi reszekció kivitelezése után 60 Gy összdózisig napi 2 Gy frakcióban (heti 5 nap) 6 héten át sugárterápiás kezelés adandó, mely alatt  $75 \text{ mg/m}^2$  testfelület temozolomid adása kötelező heti hét napon át a kezelés teljes ideje alatt. A sugárterápia befejeztével adjuváns módon lehetőségekhez mérten hat ciklus (28 nap) temozolomid/avasztin adása ajánlott heti öt napban  $150\text{-}200 \text{ mg/m}^2$  dózisban<sup>29,13</sup>.

## 2. PET/CT és PET/MR hibrid képalkotás alkalmazása az onkológiában

A 18F-FDG PET/CT több mint harminc éve van jelen Magyarországon, klinikai alkalmazása az onkológiai kivizsgálások területén paradigmaváltást eredményezett. Az aminosav analógú PET radiotracerek közül Magyarországon a 11C-MET, 18F-FET és a 18F-FDOPA érhető el, mely radiotracerek alacsony hátéraktivitással jellemezhetőek a 18F-FDG radiotracerhez képest. Az aminosav analógú radiotracerek neuronok esetén a vér-agy gáton ki és be jutnak, azonban tumorsejtekben átalakulva bent maradnak és halmozást mutatnak. A PET/MR, mint a legmodernebb hibrid képalkotás felbecsülhetetlen klinikai lehetőségeket kínál, Magyarországon 2014-ben került telepítésre complex PET centrum (PET/CT, PET/MR, ciklotron) formájában Kaposváron. Az idő előrehaladtával számos új, nem 18F-FDG alapú mérések kerültek bevezetésre. A PET/CT és PET/MR klinikai értékeket elemző tanulmányok eredményei alapján elmondható, hogy az MR képalkotó berendezés teljes diagnosztikai potenciálját még nem használták ki, bár az elváltozások multiparametrikus mintavételének elemzése költséghatékony megoldásnak bizonyulna<sup>76,90</sup>. A PET mérések során három fő klinikai kérdés tárgyalható, melyek a primer diagnózis és staging, a betegség monitorozása és terápiás válasz adaptálás, és a recidíva tisztázása, restaging. A PET/MR számos régiónál megfelelő klinikai információt szolgáltatott, melyek döntőleg az agy, fejnyci, emlő, prosztatata, nőgyógyászati és gyomor-bél rendszeri elváltozások, a primer tumor, nyirokcsomó, csontvelő érintettség, máj és egyéb távoli metasztatizisok tisztázása során nyújtanak kiemelkedő differenciáldiagnosztikai értéket<sup>88</sup>. A PET/MR vizsgálat jelentősen kevesebb sugárterheléssel jár a PET/CT és a CT vizsgálathoz képest, bár a PET adatok mindkét modalitás esetén közel azonosak. A PET/MR számos pozitív tulajdonsága mellett, logikai következtetésekre alapozva a tüdőelváltozások megítélésében elmarad a PET/CT-től, mivel a CT meghaladja az MR diagnosztikai pontosságát. A disszertáció témájánál maradv a intrakraniális elváltozások diagnosztikájában a PET/MR technológia szélesebb körű felhasználása indokolt, mely képalkotás során a nem 18F-FDG alapú radiotracerek kerülnek jelentős térhódító alkalmazásra<sup>59</sup>.

A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház az évtizedek óta kiemelkedően fejlett képalkotó diagnosztikai berendezéseket alkalmaz elsősorban a

magas technikai színvonalú betegellátás céljából. A betegellátáson túl komoly figyelem szegeződik a multidiszciplináris kutatási-, illetve oktatási célokra. Kaposváron a PET/CT (Siemens Biograph Truepoint 64 PET/CT; Siemens, Erlangen, Németország) rutinszerű alkalmazása mellett jelenleg az ország egyetlen PET/MR (Biograph mMR PET/MR, Siemens, Erlangen, Németország) berendezése is található, mely nagyban segíti a fent említett szempontoknak való maximális megfelelést. A PET vizsgálatok során a leggyakrabban alkalmazott 18F-FDG radiotracer mellett 2017 őszétől 18F-FDOPA nyomjelző is rendelkezésre áll, mely radiofarmakon elsődlegesen az agyi térfoglalás pontos kiterjedésének felmérésére, sugárterápiás céltérfogad meghatározására kiválóan alkalmazható. A modern agydaganat-diagnosztika a multimodális képalkotó megközelítést igényli, mely a funkcionális agyi PET vizsgálatok, és az MR által biztosított anatómiai információval kiegészítve megvalósul intézményünkben<sup>83</sup>.

## **2.1. 18F-FDOPA radiotracer alkalmazhatósága glioma esetén**

A 18F-FDOPA potenciálját a gliomas megbetegedések diagnosztikai eszközeként Heiss és munkatársai először 1996-ban azonosították, miután a Parkinson-kór diagnosztikájában már régóta jelen volt<sup>6</sup>. A 18F-FDOPA további többletinformációkat nyújthat a gliomák diagnosztizálásában és a sugárterápia megtervezésében, mégsem használják széles körben sem a kutatásban, sem a klinikai környezetben, melynek egyik fő oka az összetett szintézisfolyamat.

Ahogy azt már az eddig leírtakban megfogalmazódott, az orvosi képalkotás számos okból sarkalatos fontosságú a glioma kezelési folyamata során. Az alacsony grádusú gliomák bár kevésbé agresszívek, relatív rossz prognózissal rendelkeznek, a teljes túlélés 2 és 5 év közé tehető. Az alacsony grádusú gliomák kezelésének egyik kihívása, hogy nehezen meghatározható a magas grádusú gliomává való transzformálódás ideje. Egy nemrégiben végzett tanulmány kimutatta, hogy a gliomák átalakulása alacsony grádusúból magas grádusúba a kiújulás után az esetek 45–74%-ában fordulhat elő, a tumor altípustól függően. A kiújulási hajlam további aggodalomra ad okot, ugyanis akár teljes sebészi eltávolítást követően is maradhatnak sejtkolóniák a régióban, továbbá az idegsejtek közötti perineurális terjedés is képes a betegség kiújulását előidézni. A kiújult léziók ipszilaterálisan,

vagy kontralaterálisan is jelentkehetnek, súlyos tüneteket okozhatnak, továbbá gyakran agresszívbak, mint a staging vizsgálatok során észlelt primer daganat. A kiújuló daganatok biológiája eltérhet annak köszönhetően, amit a kezelés a betegségre gyakorol. Ez az effektus fenotípus elmozdulást eredményez, mely még agresszívebb infiltráció megjelenését indukálhatja. A kezelés a környező egészséges szövetekre is hatást gyakorol, mely szövetek gyengülhetnek/lágyulhatnak a tömeghatásnak köszönhetően, de gyulladás és nekrosis kialakulása is jelentős sugárkezelés hatására. Az említett szöveti károsodások megváltoztathatják a daganat diagnosztizálásának “egyszerűségét”, akár kezelésre adott választ, besugárzástervezést, vagy prognosztikai értéket szeretnénk meghatározni, például a kiújult glioma esetén a pseudo-progresszió megkülönböztetendő az aktív tumortól. A daganat kezelési válaszána megállapítása problematikus lehet abban az esetben, amikor a kiújulási régiót nagy üreg veszi körül<sup>6</sup>.

A metabolikus radiotraceret (MET, 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG), 18F-fluoromisonidazole (18F-FMISO)) alkalmazó PET képalkotás preklinikai és klinikai használta ma már széleskörben elterjedt. A PET képalkotás javítja a tumor térfogatának meghatározását, segítséget nyújthat a grádus meghatározásában, kiegészítve ezzel az egyéb képalkotó módszerekkel kapott információkat (CT, MR képalkotás). A PET előnye, hogy közvetlenül a sejtek anyagcseréjét jeleníteni meg, míg a CT és az MR a tumor fizikai elváltozásaira/hatásaira korlátozódik, mint például a vér-agy gát sérülése, vagy ödéma. A CT és MR képalkotás által megjelenített fizikai hatások hasznosak, azonban kevésbé közvetlen megközelítéssel szolgálnak a daganat helyének és progressziójának megállapításához. A 18F-FDOPA számos aminosav transzporternek köszönhetően képes átjutni a vér-agy gáton, amely a gliomák esetén túlexpresszálódik viszonyítva a normál agyi szövet aktivitásához képest. A 18F-FDOPA metabolizmus kinetikája hasonló az egészséges szövethez, így a daganatok fokozott aviditása elsősorban a radiotracer megnövekedett halmozásából adódik. Heiss és munkatársai megállapítása nagy érdeklődést váltott ki a 18F-FDOPA radiotracerrel kapcsolatban. A nemzetközi szakirodalomra hivatkozva az említett radiotracer kiegészítő, lényegi információt szolgáltathat más diagnosztikai képalkó modalitásokhoz képest<sup>6</sup>.

## **2.2. 18F-FDOPA alkalmazhatósága PET diagnosztikai képalkotásban agyi rosszindulatú daganatok esetében**

### **2.2.1. A 18F-FDOPA prediktív értéke a túlélésre**

A 18F-FDOPA primer és kiújult daganatok megkülönböztetése mellett hasznos információkat hordozhat a teljes túlélést illetően. Jelenleg számos tényező jelezheti előre a teljes túlélés idejét, ilyen tényezők a Karnovsky féle teljesítményállapot (KPS), az életkor, a tumor mérete, a műtét kiterjedése, a grádus és a szövettan. Korábbi tanulmányok eredményei bemutatták, hogy a 18F-FDG képes megjósolni a túlélést primer és kiújult glioma esetén egyaránt, azonban meg kell említeni a radiotracer alacsony specificitását, mint limitáló tényezőt<sup>5,44</sup>. Karurarinthe és munkatársai a túlélés esélyét próbálták meghatározni 33 páciensnél, akiknél feltételezhető volt a kiújulás lehetősége. Ennek érdekében a 18F-FDOPA SUVmax értékét mérték a tumor és normál szövethez (T/N), a tumor és striatum (T/S), tumor és fehérállomány (T/W), továbbá tumor és kisagy (T/C) értékeihez mérten. A tumor nagyságát az MR felvételeken kapott információból mérték le. Az egyváltozós elemzés eredményeit figyelembe véve a SUVmax ( $p=0,001$ ), a T/N érték ( $p=0,001$ ), a T/S érték ( $p=0,005$ ) a T/W érték ( $p=0,0004$ ) és a T/C érték ( $p=0,003$ ) is prediktív értékkel bírt. A többváltozós elemzés a daganat méretét ( $p=0,002$ ) és a T/N értékét ( $p=0,005$ ) jelezte független túlélést befolyásoló tényezőnek. A vevő működési karakterisztika (ROC – Receiver Operating Characteristics) elemzés alapján negatív hatást gyakorol a túlélésre, amennyiben a T/N érték nagyobb, mint 1,51; továbbá a daganat nagysága 2,5 cm-t meghaladja<sup>61</sup>.

### **2.2.2. A 18F-FDOPA használata non-invazív grádus meghatározásra primer rosszindulatú agydaganatok esetén**

A daganatok grádusának meghatározásában jelentős szerepet töltenek be az in vivo képalkotó módszerek, többek között 18F-FDOPA radiotracer alkalmazva. A jelenleg elfogadott módszer a daganatok grádusának meghatározására magába foglalja a sebészi biopsziát, továbbá amennyiben lehetőség van rá, reszekciót. A mintavételt követően a szövetet patológiai módszerek segítségével elemzik. A biopszia elvégzésének számos limitációja van, többek között az is, hogy nem mindig

kivitelezhető a daganat lokalizációjának és a páciens állapotának köszönhetően. További limitáció, hogy fennáll a lehetősége annak, hogy a kivett minta alábecsüli/nem prezentálja megfelelően a daganat egészét, mely abból adódhat, hogy a daganat térfogatának eltérő területein a sejtek aggresszivitása is eltérhet. Végezetül nem szabad megfeledkezni az invazív beavatkozás okozta neurológiai károsodás, továbbá morbiditás potenciális kialakulásáról sem<sup>11,17,33</sup>. Chen és munkatársai tanulmányuk részeként elemezte a 18F-FDOPA képességét a alacsony grádusú és magas grádusú daganatok megkülönböztetésére, azonban eredményeik alapján nem találtak szignifikáns kapcsolatot a két változó között ( $p=0,40$ )<sup>19</sup>. Fueger és munkatársai 59 újonnan diagnosztizált, gliomában szenvedő páciensnél vizsgálták a 18F-FDOPA potenciális grádusmeghatározási tulajdonságát. Eredményeik alapján a 18F-FDOPA SUVmax értéke szignifikánsan eltért a glioma grádusának megfelelően a II. grádus vs. III. grádus; II. grádus vs. IV. grádus; és a III. grádus vs. IV. grádus tekintetében ( $p=0,044$ ;  $p=0,007$ ;  $p=0,010$ ). Megjegyzendő, hogy kiújult daganatok esetén csupán a II. grádus vs. III. grádus és a II. grádus vs. IV. grádus mutatott szignifikáns különbséget 18F-FDOPA SUVmax értékeket vizsgálva. Ezen eredmények alátámasztják, hogy a 18F-FDOPA potenciónalis felhasználható a primer gliomák grádusának meghatározására, azonban a kiújult gliomák esetén ez nem mondható el<sup>33</sup>. Fueger és mtsai eredményeivel egyetértésben Pafundi és mtsai szintén megállapították, hogy a 18F-FDOPA SUVmax tíz beteg esetén erősen korrelált a tumor grádusával ( $p=0,001$ ). Megemlítendő, hogy felmérésökből kizárták az oligodendrogliomákat, az említett tumortípusban észlelt radiotracerfelvétel hiánya miatt<sup>54</sup>. Nioche és munkatársai szintén vizsgálták a 18F-FDOPA potenciális szerepét a gliomák grádusának meghatározásában mind statikus, mind dinamikus PET akvizíciót használva. A tanulmány eredményei megegyeztek Fueger és munkatársai eredményeivel, a statikus 18F-FDOPA képalkotással nyert eredmények alapján megkülönböztethetővé vált az alacsony és magas grádusú primer glioma. A szerzők megállapították továbbá, hogy az alacsony és magas grádusú glioma kiújulás esetén is jól differenciálhatóak az említett radiotracer segítségével. Az említett tanulmányok eredményeire alapozva elmondható, hogy a 18F-FDOPA segítséget nyújthat a daganatok grádusának meghatározásában, azonban további kutatásokra van szükség a mélyebb következtetések levonása előtt<sup>52</sup>.



### **2.2.3. A 18F-FDOPA használata a primer rosszindulatú agydaganatok idegsebészeti beavatkozásához és besugárzástervezéséhez**

Mind a sebészi beavatkozás megtervezéséhez, mind a besugárzástervezéshez az MR képalkotó modalitás nyújtotta T1 súlyozott kontrasztanyag; és T2/FLAIR az elfogadott “gold-standard” módszer. A közelmúltban folytatott kutatások azonban taglalták, hogy az MR képalkotásnak számos limitációi lehetnek, mint például a benignus daganatok szintén magas kontraszthalmozása, a rosszindulatú elváltozások, továbbá az ödéma megkülönböztetésének hiánya T2/FLAIR felvételeken. Amennyiben az MR képalkotás által nyújtott diagnosztikai információk további képalkotó módszerekkel kiegészítésre kerülnek, az az idegsebészeknek és a sugárterápia tervezést végző szakembereknek is segítséget nyújt, javíthatja a betegek kezelési kimenetelét<sup>4,35</sup>. Pafundi és munkatársai 10 primer gliómában szenvedő páciensnél végzett 18F-FDOPA és MR vizsgálatokat a tracer felvétel és kontrasztanyaghalmozás területeinek meghatározása érdekében. Minden betegnél a 18F-FDOPA radiotracer aktivitás és az MR kontrasztanyaghalmozás egyezést mutató és eltérő területeiből 23 mintavétel történt. Szövetani elemzést követően a 23 mintából 22 malignusnak bizonyult. 13/16 magas grádusú specimen a 18F-FDOPA fokozottan halmozó területeiből került mintavételre, melyekből az MR kontrasztanyaghalmozása csupán 6/16 esetben mutatkozott. 3 specimen került mintavételre olyan területből, ahol nem mutatkozott sem 18F-FDOPA radiotracer felvétel, sem MR kontrasztanyaghalmozás. 6 alacsony-grádusú specimen 18F-FDOPA radiotracer aktivitást mutató, negatív MR kontrasztanyaghalmozást mutató területekből került mintavételre mind a 6 esetben. Az eredmények tükrében két fontos konklúziót emelhetünk ki. Először is a 18F-FDOPA képes a tumor infiltráció azon területeinek azonosítására, amelyek nem feltétlenül nyilvánvalóak az MR felvételeken, ami további, kiegészítő módszerként jellemzi a 18F-FDOPA vizsgálat szükségét az MR modalitás kiegészítésére. Másodszor, infiltratív daganatszövet a 18F-FDOPA radiotracer felvételt mutató, továbbá az MR kontrasztanyaghalmozás régióján kívül is jelen lehet<sup>54</sup>.

A magas grádusú gliomák sugárterápiájának tervezése során a GTV terület az MR kontrasztanyagot halmozó terület jellemzi, mely kiegészítésre kerül 1-2 cm-es zónával, mely figyelembe veszi az okkult infiltráció előfordulását, továbbá a frakciók közötti elmozdulást egyaránt. Pafundi és munkatársai tanulmányában két páciensnél

mutatkozott fokozott radiotracer felvétel a besugárzási régió kívül, mely azt sugallja, hogy az 1-2 cm-es kiterjesztés nem minden esetben veszi figyelembe a tumorinfiltrációt<sup>54</sup>.

#### **2.2.4. A 18F-FDOPA alkalmazása a kezelésre adott válasz megítélésére primer rosszindulatú agydaganatok esetén**

A PET képalkotást jelenleg is vizsgálják, mint módszert a tumorok kezelésére adott válasz megítélésére. Irodalmi adatok támasztják alá, hogy a vaszkuláris endoteliális növekedési faktorok (VEGF) kulcsfontosságú szerepet játszanak az angiogenezis és a tumorigenezis modulálásában, mivel a hipoxia képes stimulálni a VEGF szekrécióját a hipoxia által indukálható transzkripciós faktorok (HIF) aktiválásával<sup>41</sup>. Mivel a glioma prognózisa annyira rossz, a VEGF-et célzó, angiogenezist gátló gyógyszereket javasoltak, melyeket be is vezettek a kezelési protokollokba<sup>23,9</sup>. A bevacizumab az egyik ilyen angiogenezist gátló gyógyszer, amelynek célja a vaszkuláris növekedés gátlása sugárkezelés után. Bár az említett gyógyszeres kezelést már bevezették a klinikai környezetbe, hatékonyságának értékelése továbbra is mélyebb klinikai alátámasztást igényel. Harris és munkatársai tanulmányában a bevacizumab kezelést 24 kiújuló gliómában szenvedő betegnél értékelték 18F-FDOPA PET, 18F-FLT PET és MR képalkotó módszerrel. Az akvizíciók közötti voxel szerinti változásokat alkalmazva parametrikus válasz térképeket állítottak elő mind a 18F-FDOPA, mind a 18F-FLT PET radiotracerhez, valamint az MR információhoz is egyaránt. A felvételeket egyszer a kezelés előtt, valamint kétszer a bevacizumab kezelés regisztrációja után készítették. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a radiotracer felvétel mennyiségének növekedése a vizsgált voxelekben összefüggésbe hozható a progressziómentes túléléssel. A felmérés további eredményeként a voxelekben észlelt radiotracer felvétel és a teljes túlélés között azonban csak gyenge összefüggést találtak, ami további vizsgálatok szükségességére utal<sup>39</sup>.

### **2.2.5. A 18F-FDOPA hatása a betegutakra a primer rosszindulatú agydaganatok esetén**

Fontos felmérni, hogy az új képalkotó technikák képesek-e potenciális segítséget nyújtani a betegek diagnózisának felállításában és kezelésében. Walter és munkatársai tanulmányában felmérték azon esetek gyakoriságát, ahol a 18F-FDOPA által kapott képi információ megváltoztatta a kezelés menetét. 58 páciensre voltak be felmérésükbe, akiknél PET előtti, korai PET utáni és késői PET felvételeket készítettek. Az eredményekből megbizonyosodtak arról a tényről, hogy amennyiben a 18F-FDOPA képinformáció rendelkezésre állt, továbbá figyelembe is vették azt, jelentős mértékben változott a kezelés menete. Az eredményeikre alapozva kimutatták, hogy a 18F-FDOPA PET képalkotás kiértékelése után a daganat kiújulásának klinikai gyanúja 17%-kal csökkent, 50%-ban változatlan maradt, és az esetek 33%-ában növekedett. A felmérés további eredményeként a 18F-FDOPA képalkotás megváltoztatta a vizsgálatban résztvevő betegek 41%-ának tervezett kezelési útját, melyek esetenként invazív beavatkozásokat indukáltak, azonban előfordult, hogy az invazív beavatkozásokat későbbre halasztották a vélt eredmények tükrében. A kapott eredmények szemléltetik, hogy a 18F-FDOPA képalkotás jelentős hatást gyakorolhat a kezelés lefolyására, a klinikai környezetben történő implementálás segítheti a betegek kezelésének kimenetelét<sup>45</sup>.

### **2.2.6. A 18F-FDOPA diagnosztikai azonosságának meghatározása más képalkotó modalitások sajátásaival primer rosszindulatú agydaganatok esetén**

Az eddigi irodalmi eredmények tükrében a 18F-FDOPA PET képalkotást többnyire az új technikák és kutatási vívmányok értékelésére és megerősítésére alkalmazták. Számos tanulmány vizsgálta az MR képalkotás lehetőségét a gliómák esetén, például a látszólagos diffúziós együtthatót (ADC) a műtét előtti daganatosztályozásban és a kezelés tervezésében vették figyelembe. A vizsgálatok során kapott eredmények között azonban nincs konszenzus<sup>16,18,36,24</sup>. Rose és mtsai vizsgálatában a 18F-FDOPA standardizált felvételi hányados (SUVR) és a minimum ADC érték közötti összefüggést vizsgálta. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a két modalitás között majdnem elhanyagolható volt a kapcsolat, ami alátámasztja

azt az elképzelést, hogy az alacsony ADC értékkel bíró területek összefüggésben lehetnek a kompresszió okozta ödéma vagy akár az ischaemia gondolatával<sup>55</sup>.

Bell és mtsai 18F-FDOPA PET képalkotó módszer segítségével validálták egy valószínűségi térkép létrehozását, melyen a tumorsejtek infiltráltságát feltételezték, amelyhez teljes agyi traktográfiát alkalmaztak. A kiértékelés után bizonyítást nyert, hogy a daganathatárok azonosítása pontosabbnak bizonyult, amikor a céltérfogatmeghatározást végzők figyelembe vették az infiltratív tumorsejtek progresszióját a fehérállomány mentén<sup>58</sup>.

### **2.2.7. A 18F-FDOPA szerepe az agyi metasztázisok felismerésében**

A közelmúltban számos vizsgálat készült a kezelés utáni hatások és az agyi áttétek közti differenciálódás céljából 18F-FDOPA radiotracer alkalmazásával. Lizarraga és munkatársai 32 metasztatikus progresszióra gyanús beteget vizsgáltak, hogy megállapítsák, vajon a 18F-FDOPA PET képes-e különbséget tenni áttétek és sugárterápia által keletkezett sugársérülések között. Vizuális értelmezést alkalmazva 81,3%-os szenzitivitást és 84,3%-os specificitást állapítottak meg a vizsgálatban szereplő páciensek képanyagán<sup>62</sup>. Hasonlóképpen, Cicone és mtsai célja volt, hogy megkülönböztessék a sugárnekrózist a tumor progressziójától 42 olyan betegnél, akiknek feltételezett agyi metasztatikus progressziója volt. A daganat maximum radiotracer halmozási értéke és a háttér maximum radiotracer felvételi értékének az aránya bizonyult a legmegbízhatóbb arányértéknek, mely 90%-os szenzitivitást és 92,3%-os specificitást eredményezett. A kapott eredmények alátámasztják, hogy a 18F-FDOPA radiotracer alkalmazható a metasztatikus tumorprogresszió megítélésére kezelés utáni sugárkárosodás és sugárterápia okozta nekrosis kérdésekor<sup>68</sup>.

### 3. A disszertáció célkitűzései

A glioblastoma multiforme betegségben szenvedő betegek kezelése többtényezős, komplex feladat, mely komoly kihívást jelent az egyre fejlődő diagnosztikai és terápiás eszközök ellenére. Intézményünkben, a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai Kutatási és Oktatási Központban, többek között a fejlett infrastrukturális háttérnek is köszönhetően, a betegek korszerű diagnosztizálása és kezelése kiemelt minőségben, a legmodernebb elvek alkalmazása alapján.

A glioblastoma megbetegedéssel küzdő páciensek kezelési sajátosságaira vonatkozó aspektusok a kezdetektől, rendszer szinten rögzítésre kerülnek minden egyes esetben. Munkásságunk két fő részre osztható fel, melyek során az alábbi fő, három szempont vizsgálatát tűztük ki célul:

#### Célkitűzés I.

- Az MR képalkotás szerepét kívánjuk szemléltetni a primer rosszindulatú agydaganattal rendelkező betegek sebészi beavatkozás kiterjedésének megítélésére, mely összefüggésbe hozható a páciensek teljes túlélésével

#### Célkitűzés II.

- Szemléltetni kívánjuk továbbá a PET/CT, PET/MR alkalmazását az agy primer rosszindulatú daganatai esetében, kivizsgálási, nyomonkövetési protokoll szerint

#### Célkitűzés III.

- A <sup>18</sup>F-FDOPA diagnosztikai többletértékét kívánjuk bemutatni a sugárterápia tervezése során, továbbá az esetlegesen jelentkező recidíva régiójának megítélését is vizsgáljuk a kiindulási <sup>18</sup>F-FDOPA PET/MR halmozási régiójához viszonyítva a primer rosszindulatú agydaganatok esetén

## 4. A disszertáció alapjául szolgáló közlemények bemutatása

### 4.1. Célkitűzés I.

A felmérés első fázisában nemzetközi és hazai eredményekre alapozva mutattuk be, hogy a sebészi beavatkozás kiterjedése érdemben befolyásolni tudja a glioblastoma multiforme betegségben szenvedő páciensek teljes túlélését. Felmérésünkben külön figyelmet szenteltünk annak, hogy a sebészi beavatkozást követő MR felvétel eredményei alapján kerüljön megállapításra a sebészi beavatkozás kiterjedésének milyensége, ne a beavatkozást végző sebészi jelentés alapján. A 10 éves betegutánkövetés vizsgálata során a páciensek sajátos hajlamosító tényezőinek szerepét is vizsgáltuk szintén a teljes túlélésre gyakorolt hatásuk alapján.

Közleményünk a **“Long-term follow-up results of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastoma multiforme patients. The importance of MRI information in survival: Single-center experience”**<sup>81</sup> címet viselte, mely intézeti retrospektív vizsgálatunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a teljes tumor reszekció posztoperatív képalkotó igazolásának fontosságát GBM-ben szenvedő betegeknél, kombinált egyidejű és adjuváns kemoradioterápia alkalmazásával 10 éves betegkövetés során.

#### 4.1.1. Anyag és módszer

2006 januárja és 2015 áprilisa között 59 újonnan diagnosztizált GBM-es beteget vontunk be vizsgálatunkba a Kaposvári Egyetem Egészségügyi Központ Diagnosztikai Képalkotó és Onkoradiológiai Intézetében. Vizsgálatunkban a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően jártunk el, felmérésünket az intézményi etikai bizottság engedélyezte.

Vizsgálatunkban minden beteg átesett sebészi beavatkozáson, mely során a maximális biztonságos reszekció végrehajtása volt a cél. Azonban ha úgy ítélték meg, hogy a sebészi reszekció a betegség mértéke vagy a létfontosságú struktúrákhoz való közelség miatt viszonylag magas kockázattal jár, nyílt vagy sztereotaxiás biopsziát végeztek a kórszövettani diagnózis felállítása érdekében. A reszekció

mértékét pre- és posztoperatív MRI képalkotás alapján biopszia, részleges- vagy teljes reszekciónak határoztuk meg, amelyet radiológus és neuroonkológus külön igazolt (onkoteam). A műtét után, 48 órán belül minden beteg átesett MR vizsgálaton. Adataink alapján a posztoperatív MR képalkotástól függetlenül nem volt reoperáció. A szövettani diagnózist (World Health Organization WHO, IV. grádusú asztrocitóma) neuropatológus igazolta. A glioblasztóma szövettani diagnózisát követő hat héten belül a betegek standard sugárterápiát és egyidejű napi temozolomid, majd adjuváns temozolomid kúrát kaptak a Stupp-protkolban leírtak szerint.

Az MR vizsgálatot a kemoradioterápia előtt és 6 héttel azt követően végeztük, továbbá a követési időszak első évében 3 havonta megismételtük. A reziduális tumort a lézió kontraszthalmozó részeként került meghatározásra, minden esetben rögzítésre került a leghosszabb átmérő értéke.

Az adatgyűjtést és a statisztikai elemzést a Microsoft Excel szoftver 2010-es verziójával végeztük. Rögzítettük a teljes túlélést (OS), a progresszióig eltelt időt (TPG), mely változókat az életkor-, a nem-, a reszekció típusa-, az RPA besorolás-, és az ECOG státusz szempontjából vizsgáltunk.

Az OS-t a műtétet követő MR dátumától az elhalálozásig, vagy az utolsó utánkövetés időpontjáig számítottuk. A tumor progresszióját a tumor méretének több mint 25%-os növekedéseként vagy új elváltozásként határoztuk meg a képalkotás során. A progresszió során a betegeket egyéni jellemzőik alapján kerültek értékelésre, további műtéti beavatkozást, ismételt besugárzást, gammakés sugársebészetet, másodvonalbeli kemoterápiát vagy önmagában támogató kezelést ajánlottak fel. Kizártuk felmérésünkéből azokat a betegeket, akik esetén a követési időszak rövidebb volt 12 hónapnál. Az eredmények értelmezéséhez következő statisztikai elemzéseket alkalmaztuk: Kaplan-Meier módszer, Cox-regresszió, Pearson  $\chi$ -square teszt és long rank teszt.

#### **4.1.2. Eredmények**

Ötvenkilenc (átlag év=63 év; 17–84) beteg eredményei kerültek értékelésre. A posztoperatív MR leletek alapján 14 esetben teljes tumorreszekciót, 39 esetben részleges tumorreszekciót, 6 esetben biopsziát végeztek.

**1. táblázat A rosszindulatú agydaganatban szenvedő betegek fő jellemzői**

<b>Elemszám</b>	n=59
<b>Kor</b>	
<b>Átlag év</b>	63 (17-84) év
50 évnél fiatalabb	9
50 évnél idősebb	50
<b>Nem</b>	
Férfi	34
Nő	25
<b>ECOG</b>	
0	32
1	16
2	10
3	1
<b>Sebészi beavatkozás</b>	
Biopszia	6
Részleges reszekció	39
Teljes reszekció	14

#### **4.1.3. A kombinált onkológiai kezelés mellékhatása és toxicitása primer rosszindulatú agydaganatban szenvedő betegeknél**

A protokoll szerinti radiokemoterápia a műtét után átlagosan 1 hónapon belül elkezdődött. Minden betegnél értékelésre került a toxicitás az egyidejű temozolomiddal végzett RT alatt, az adjuváns terápia időszakában, és a teljes vizsgálati időszak alatt. Amennyiben jelentkezett, a toxicitás főként hematológiai eredetűnek bizonyult. Egyidejű temozolomiddal végzett RT során a legtöbb beteg (n=42) nem mutatott hematológiai toxikus hatást. Hét páciens esetén grade 1., két beteg esetén grade 2., egy betegnél pedig grade 3-4. fokozatú hematológiai toxikus hatások jelentkeztek. Grade 3. fokozatú neutropenia három páciensnél, szintén grade 3. fokozatú thrombocytopenia szintén három páciensnél fordult elő. A nem hematológiai toxicitás előfordulása enyhének bizonyult. A terápia során grade 3-4. hányást csak 1 betegnél figyeltek meg mellékhatásként, grade 2. fokozatú hányásos



mellékhatás 7 betegnél jelentkezett. 42 betegnek nem volt szüksége antiemetikus kezelésre. Kilenc betegnél a kezeléssel összefüggő alopecia, az összes beteg közül 19-nél bőrkiütések, 2 betegnél halláskárosodás (klinikailag nem szignifikáns), 2 betegnél pedig súlyos magas vérnyomás volt megfigyelhető.

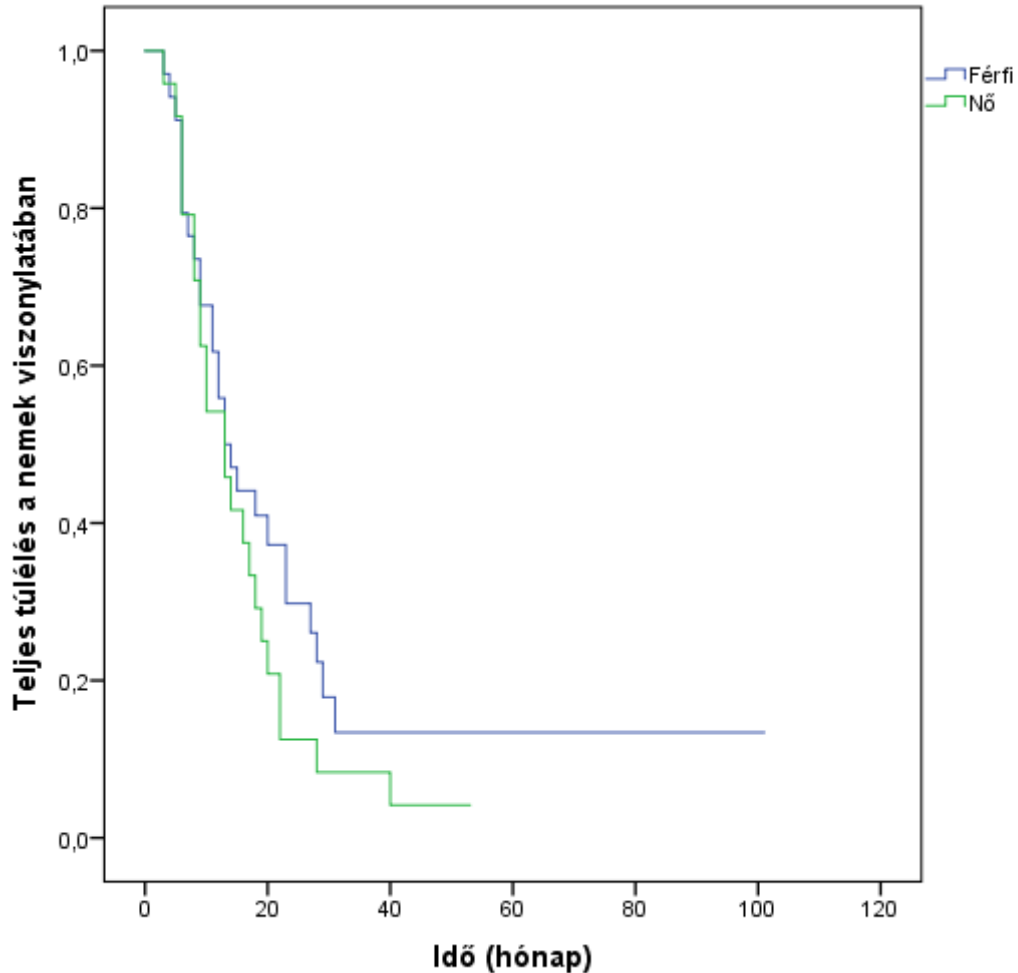
**2. táblázat A kombinált kezelés során észlelt mellékhatások és toxicitások jellemzői a primer rosszindulatú agydaganatban szenvedő betegeknél**

<b>Alopecia</b>	
Igen	n=9
Nem	n=43
<b>Emesis</b>	
Grade 0	n=30
Grade 1	n=16
Grade 2	n=5
Grade 3-4	n=1
<b>Hematológiai</b>	
Grade 0	n=42
Grade 1	n=7
Grade 2	n=2
Grade 3-4	n=1
<b>Egyéb</b>	
Dermatitis	n=19
Halláskárosodás	n=2
Hypertenzió	n=2

#### **4.1.4. Progresszió és túlélés meghatározása primer rosszindulatú agydaganatok esetén**

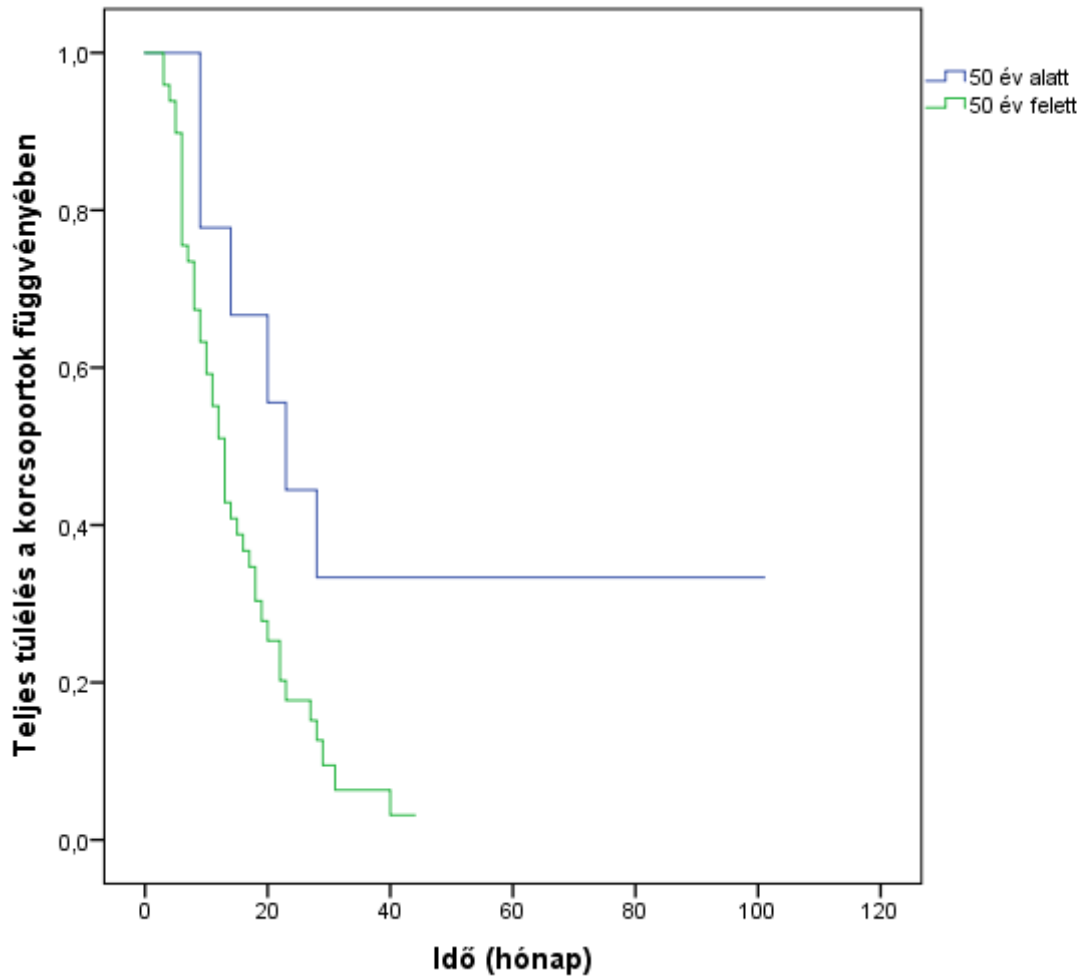
Az MR alapú tumorprogressziót a tumor méretének 25%-ot meghaladó SPD növekedést, vagy új elváltozás megjelenését határoztuk meg, míg a részleges válasz a tumor SPD 50%-os csökkenése jelentette. A felvételeken a teljes reszekciót (CR) és a stabil betegséget (SD) is meghatároztuk. SD-ként került definiálásra amennyiben a tumor SPD változása a feljebb említett tartomány közé esett. A férfiak és a nők

esetén 13 hónapos átlagos túlélésről beszélhetünk, azonban a statisztikai elemzéseket követően kijelenthető, hogy a túlélési arány hosszabbnak bizonyult a férfiak esetén. A teljes túlélés 26,2 hónap volt férfiak-, és 15,6 hónap nők esetén, a különbség azonban nem számottevő (log rank:  $\chi^2:1,474$   $p=0,225$ ).



**1. ábra Nem szerinti megoszlás a teljes túlélés viszonyában primer rosszindulatú agydaganatban szenvedő betegeknél**

Az életkor differenciáló tényezőjének elemzéséhez a vizsgálatunkban szereplő betegeket két korcsoportra osztottuk a vonatkozó szakirodalomnak megfelelően. Az 50 év alatti betegek túlélése ( $n=9$ ; medián túlélés 50 év alatt: 23 hónap) az 50 év felettekhez képest ( $n=50$ ; medián túlélés 50 év felett: 13 hónap) szignifikánsan eltért (log rank:  $\chi^2:5163$   $p=0,023$ ).

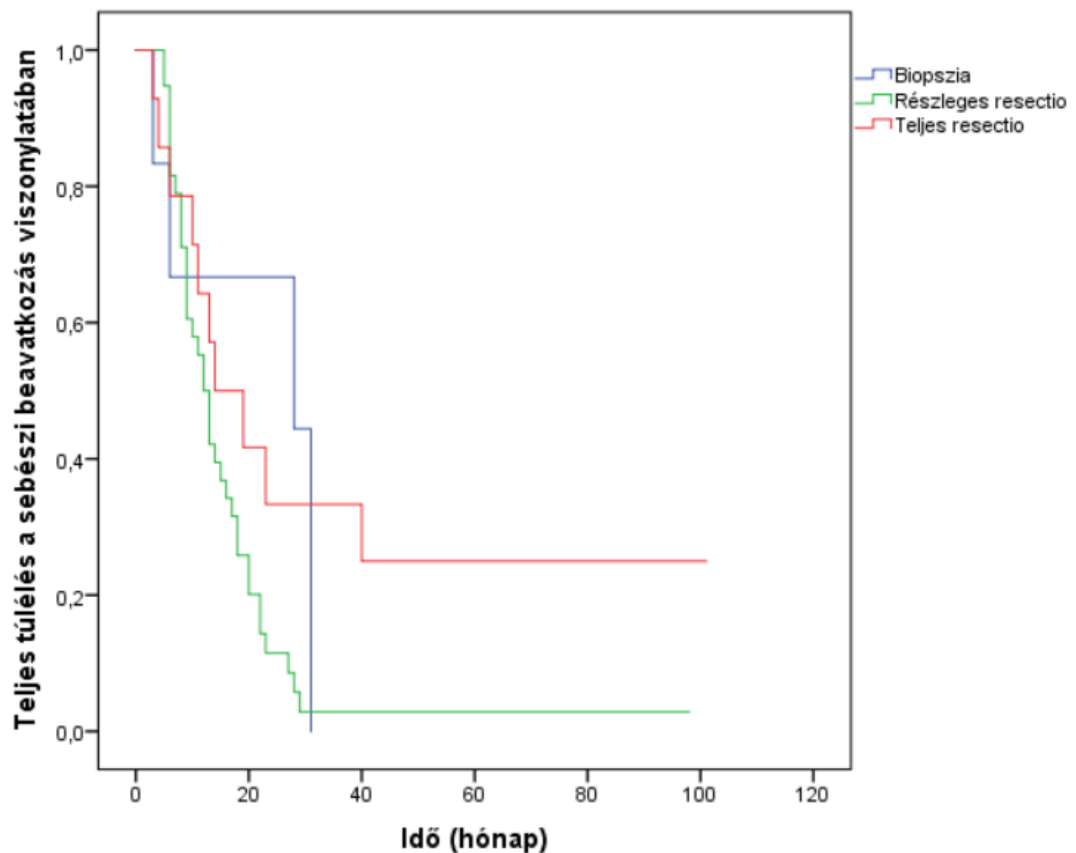


**2. ábra Korcsoport szerinti megoszlás a teljes túlélés viszonyában primer rosszindulatú agydaganatban szenvedő betegeknél**

Irodalmi adatok alapján az ECOG állapot befolyást gyakorolhat a GBM-mel diagnosztizált betegek túlélésére. A mintában szereplő legtöbb beteg ( $n=27$ ) általános állapota ECOG „0” volt, csak egy beteg sorolódott az ECOG „3” állapotba. A leghosszabb medián túlélést az ECOG „0” állapotú betegeknél (16 hónap) kaptuk. Nem találtunk azonban szignifikáns különbséget a különböző ECOG állapotú betegek túlélésében (medián túlélés ECOG 0: 17 hónap; medián túlélés ECOG 1: 9 hónap; medián túlélés ECOG 2: 6 hónap; log rank:  $\chi^2:3,842$   $p=0,146$ ). Az ECOG 3 csoportot nem vettük figyelembe a statisztikai elemzés során, mivel túlságosan alacsony számú beteg tartozott a csoportba. Megjegyezhető, hogy a leghosszabb medián túlélést az ECOG 0 állapotú betegek csoportjában volt felfedezhető (17 hónap).

Az RPA állapot jelentős tényezőnek bizonyult a csoportok túlélésének elemzésénél (medián túlélés RPA 3: 20 hónap; medián túlélés RPA 4: 13 hónap; medián túlélés RPA 5: 8 hónap; medián túlélés RPA 6: 6 hónap; log rang:  $\chi^2:8,690$   $p=0,034$ ).

Vizsgálatunk a fentebb tárgyalt hajlamosító tényezők mellett kiemelt figyelmet fordított a túlélés, a műtét kimenetele (biopszia, részleges vagy teljes reszekció) és a műtét utáni MR képalkotás eredményei közötti összefüggésre. Tanulmányunk a továbbiakban elemzi, hogy a teljes reszekció milyen előnyökkel jár a túlélés szempontjából, továbbá, hogy az MRI képalkotás lehetővé teszi-e a várható élettartam pontosabb becslését, mint az anamnézisen alapuló becslés. A műtét kiterjedtsége alapján a teljes reszekció eredményezte a leghosszabb, 36,4 hónapos átlagos túlélést, ezt követte a biopszián átesett betegek átlagos túlélése 21,5 hónappal, majd a részleges reszekción átesett betegek átlagos túlélése 15,8 hónappal volt. A különböző sebészeti eljárások statisztikai szempontból azonban nem eredményeztek szignifikáns különbséget a túlélésben (log rank  $p=0,059$ ).



3. ábra Sebészeti beavatkozás megoszlása teljes túlélés viszonyában primer rosszindulatú agydaganatban szenvedő betegeknél

Közvetlenül minden beavatkozás után posztoperatív MR vizsgálat történt a műtét eredményének megerősítésére. A sebészi leírás alapján a beavatkozások során 28 esetben biopszia, 12 esetben részleges reszekció és 14 esetben teljes reszekció történt. A műtét utáni MR felvételek összesen 13 esetben igazolták a teljes reszekciót, a fennmaradó esetekben reziduális daganat került diagnosztizálásra. Az MR képalkotással igazolt teljes reszekción átesett betegek túlélése összevethető volt az MR által igazolt reziduális daganatos betegek túlélésével, ebből adódóan eredményeink szerint különbség mutatkozott a két csoport között (medián túlélési biopszia: 28 hónap; medián túlélési idő részleges reszekció: 12 hónap; teljes reszekció medián túlélése: 14 hónap (log rank:  $\chi^2:5,778$   $p=0,059$ ). Megfigyelhető, hogy az MR által igazolt teljes reszekción átesett betegek jelentős túlélési előnnyel rendelkeztek.

**3. táblázat A sebészi beavatkozás kiterjedése és a reziduális daganat jelenléte/hiánya MR képalkotással alátámasztva primer rosszindulatú agydaganatban szenvedő betegek esetén**

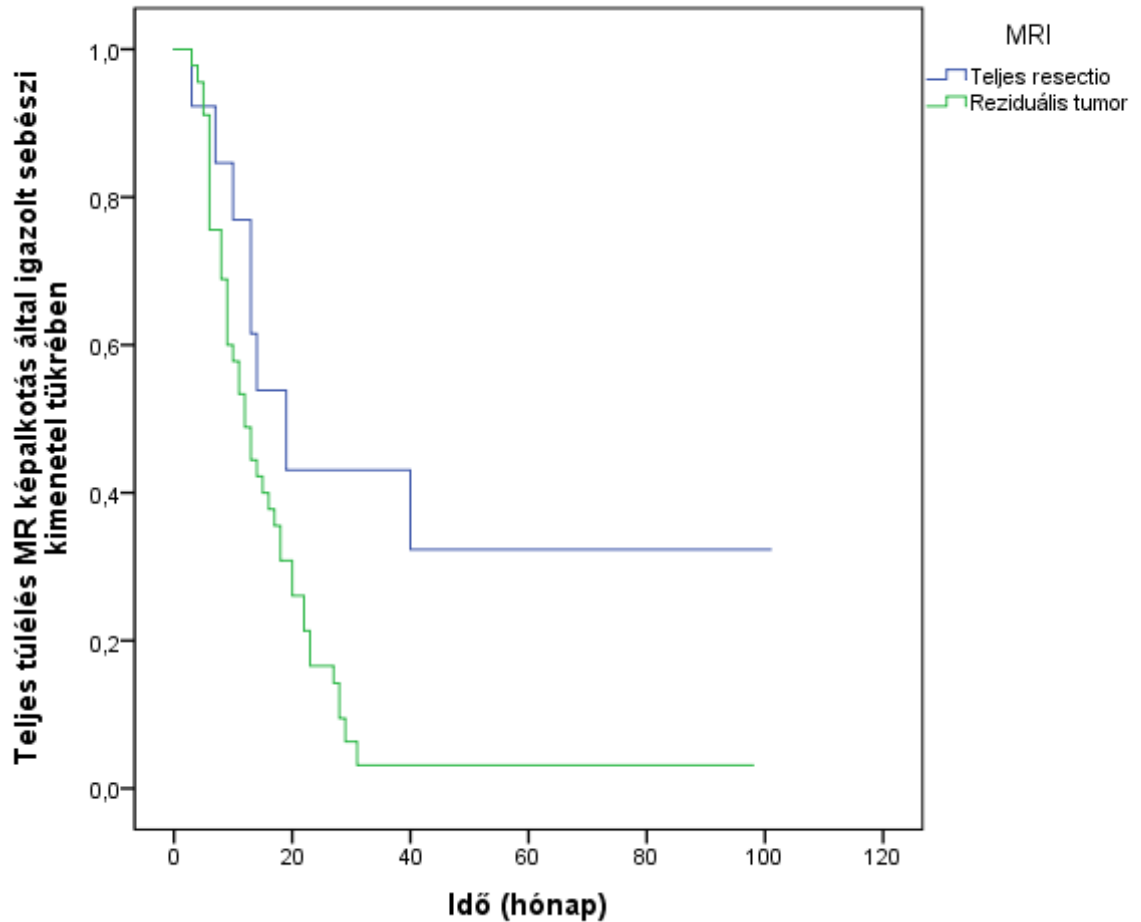
<b>Sebészi beavatkozás kiterjedése</b>	<b>MR által alátámasztott reziduális tumor</b>	<b>MR által nem alátámasztott reziduális tumor</b>
<b>Biopszia</b>	6	0
<b>Részleges reszekció</b>	37	2
<b>Teljes reszekció</b>	5	9
<b>Esetszám</b>	48	13

Vizsgálatunk eredményeiből kiderül, hogy az MR által igazolt teljes reszekción átesett betegek túlélési ideje lényegesen hosszabb, mint a reziduális daganatos betegeké. Eredményeink alapján jól látható, hogy a posztoperatív MR objektívebb előrejelzést tud adni a betegek várható túléléséről (MR által konfirmált teljes reszekció medián túlélése: 19 hónap, MR által konfirmált részleges reszekció túlélési medián: 12 hónap, log rank:  $\chi^2:5,026$   $p=0,025$ ).

A statisztikai elemzés során Kaplan-Meier túlélési analízissel, a GBM-mel kezelt betegek főbb jellemzőinek leíró statisztikájával olyan változókat kerestünk, amelyek prediktív értékkel bírhatnak a betegek túlélése szempontjából. A legjelentősebb befolyásoló változó kiderítésére Cox-regressziót végeztünk.

A regressziós modellben a műtéti beavatkozás típusa (biopszia, részleges reszekció, teljes reszekció) és az MR képalkotás eredményei szerepeltek. Cox-regresszió

alapján az MR szignifikáns jelzője volt a műtéti eljárás kimenetelének meghatározására. (Sebészet:  $p=0,250$ ; CI:0,773–2,688; MR:  $p=0,017$ ; CI: 1,233–8,774).



4. ábra A páciensek teljes túlélése az MR képalkotás által igazolt műtéti kiterjedés viszonyában rosszindulatú agydaganatban szenvedő betegek esetében

#### 4.1.5. Megbeszélés

Korábbi tanulmányok szerint a Stupp protokoll alkalmazása javítja a GBM-mel diagnosztizált betegek túlélését. Szintén köztudott, hogy a daganat teljes reszekciója jelentősen megnövelheti a betegek várható élettartamát. Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a teljes reszekció MR képalkotással történő megerősítése nélkül nem tekinthető prognosztikai tényezőnek. Bár retrospektív vizsgálatunkban mindössze 59 beteg eredményeit elemeztünk, kijelenthetjük, hogy az MR-rel igazolt komplett reszekción átesett betegek túlélési ideje szignifikánsan hosszabb, mint a reziduális daganatos betegeké. Eredményeink alapján egyértelműen látható, hogy a

posztoperatív MR képalkotás által kapott eredmények objektívebb becslést eredményezhetnek a betegek várható túléléséről. Számunkra ez azt jelenti, hogy a műtéti eljárás alapján nem megjósolható a várható túlélés mértéke, de az MR képalkotáson látottak előrevetíthetik a vonatkozó túlélési időt.

**4. táblázat Prognosztikai tényezők és a túlélés, saját adataink és a Stupp és mtsai által kapott eredmények összehasonlítása rosszindulatú agydaganatban szenvedő betegeknél**

	<b>Stupp (%)</b>	<b>Saját eredmények (%)</b>
<b>50 évnél fiatalabb/idősebb</b>	33/67	15,3/84,7
<b>nő/férfi</b>	36/64	42,4/57,6
<b>ECOG 0/1/2</b>	39/47/13	54,2/27,1/16,9
<b>teljes/részleges reszekció/biopszia</b>	40/44/16	23,7/66,1/10,2
<b>RPA III/IV/V</b>	15/53/32	20,3/50,8/25,4
	Medián túlélés (hónap)	
	Stupp	Saját eredmények
<b>teljes minta</b>	14,6	13
<b>50 évnél fiatalabb/idősebb</b>	17,4/13,6	23/13
<b>teljes/részleges reszekció/biopszia</b>	18,8/13,5/9,4	28/12/14
<b>RPA III/IV/V</b>	18,7/16,3/10,7	20/13/8

Vizsgálatunk eredményei ugyanazokat az eredményeket mutatják, mint a Li és munkatársai által készített, kiterjedt tumorreszekcióval rendelkező GBM betegek egyközpontú vizsgálata. A tanulmány alátámasztja a megállapított összefüggést a reszekció mértéke és a túlélés között, további adatokat szolgáltat arra vonatkozóan, hogy a hagyományos 100%-os reszekció határának kiterjesztése szükséges a FLAIR abnormalitás régiójának megfelleően, amennyiben ez biztonságosan kivitelezhető, a túlélés meghosszabbítása az általános vagy neurológiai posztoperatív morbiditás jelentős növekedése nélkül<sup>71</sup>.

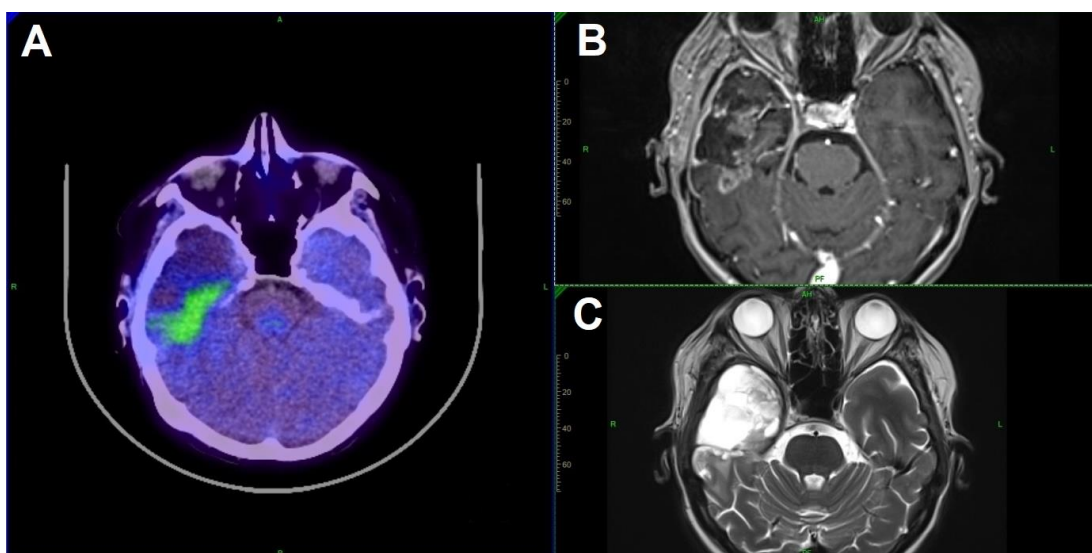
Lövey és munkatársai megállapításaitól eltérően saját tanulmányunk alapján, az 50 éves vagy annál idősebb betegek teljes túlélése szignifikánsan alacsonyabb (log rank  $p=0,027$ ), mint az 50 év alatti betegeké<sup>51</sup>. Vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy a betegek hosszú távú túlélését befolyásolja az MR képalkotással igazolt teljes

reszekció megléte. Ha a posztoperatív MR reziduális daganatot jelez, ajánlatos megismételni a sebészi beavatkozást, amennyiben nem áll fenn technikai akadály. A műtéti hatékonyság javítható intraoperatív MR berendezések telepítésével, azonban a technikai feltételek nincsenek biztosítva Magyarországon.



## 4.2. Célkitűzés II.

Felmérésünk második szakaszában 2017-ben, az Intézetünkben elindított kutatási program során célul tűztük ki a konvencionális MR által definiált GTV célterület és a <sup>18</sup>F-FDOPA által definiált biológiai célterület (BTV) összehasonlítását, figyelembe véve az aktuális, érvényben lévő nemzetközi ajánlásokat a céltérfogatok megállapításánál. Közleményünk a **“F-DOPA-jelzett PET/CT-PET/MR alapú modern 3D besugárzástervezés glioblastoma multiformis (GBM-) betegek komplex kezelésében. Az első magyarországi tapasztalatok”**<sup>89</sup> címet viselte. Ahogy azt az eddigiiek során is leírtuk, a GBM komplex onkológiai ellátásában a sugárkezelésnek és a képalkotó diagnosztikának is kiemelt szerepe van. A <sup>18</sup>F-FDG volt az első nyomjelző, amit az agydaganatok kimutatására használtak. A <sup>18</sup>F-FDG metabolizmusával ellentétben az aminosavak PET-nyomjelzőit a daganatos szövetekben való fokozott halmozódás és a normál agyszövetben való alacsony halmozódás jellemzi. Hazánkban 2017 szeptemberétől elérhető a <sup>18</sup>F-FDOPA aminosavtracer primer rosszindulatú agytumoros betegek PET-diagnosztikájában. Jelen tanulmányunk az első hazai <sup>18</sup>F-FDOPA alapú PET/CT/MR fúzió alapuló 3D besugárzás tervezési módszerét mutatja be a Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központjában (korábban Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum).



5. ábra Kóros kontrasztanyag halmozást mutató és intenzív aminosav transporttal jellemezhető viabilis (élő) residualis tumor igazolható a jobb temporalis resectio üreg környezetében (A. és B. ábra). T2 felvételen subcorticalisan, helyenként corticalis állományt is érintően inhomogén magas jelintenzitás látszik (C. ábra).

#### **4.2.1. Anyag és módszer**

Közleményünkben retrospektív elemzést végeztünk három szövettanilag igazolt GBM-es beteg esetében, akik intézményünkben protokoll szerinti TMZ alapú kemoradioterápiában részesültek onkoteam döntése alapján. A mintát két nő és egy férfi alkotta, akik életkora 35 évtől 63 évig terjedt. Mind a három beteg a besugárzástervezési folyamat részeként tervezési pozícióban, protokoll szerinti PET-MR adatgyűjtésen esett át, az adminisztrációs adatok alapján a betegekbe injektált  $186 \pm 111,9$  MBq aktivitású  $^{18}\text{F}$ -FDOPA radiofarmakon nyomjelző alkalmazásával. A felvételezés során T2-súlyozott 3D sagittalis, T2- és diffúziósúlyozott, FLAIR metódusú transversalis, T1-súlyozott sagittalis, T2-súlyozott coronalis, valamint ASL- és DTI-vizsgálatok készültek, majd intravénás kontrasztanyag adását követően T1-súlyozott 3D felvételek készültek, szimultán fotonemissziós adatgyűjtéssel kiegészítve.

#### **4.2.2. Besugárzástervezés**

A kontúrozáshoz és besugárzástervezéshez a Varian Eclipse 13.0 verziójú software-t alkalmaztuk. A tervezéses CT-re fuzionáltuk a PET/CT/MR vizsgálatok során nyert T1 kontrasztos, T2, valamint f-DOPA képsorozatokat. Definiáltuk az f-DOPA halmozó területet (BTV-f-DOPA), a T1 kontrasztanyagot halmozó területet (GTV-T1KA), valamint a T2 oedemát lefedő területet (CTV-oedema).

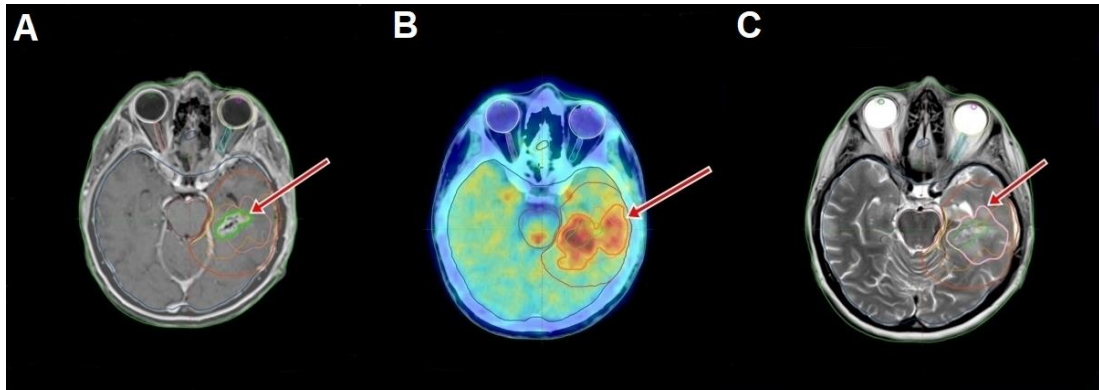
### 4.2.3. Eredmények

5. táblázat BTV FDOPA, GTV T1KA, CTV T2 térfogatok (az értékek cm<sup>3</sup>-ben értendők)

Páciens	Tumor lokalizáció	BTV FDOPA	GTV T1KA	CTV T2
1. eset	bal temporalis lebeny	30,9	13,2	27,7
2. eset	jobb temporalis lebeny	22,0	9,0	35,7
3. eset	bal frontalis lebeny	15,3	3,8	57,4

6. táblázat BTV FDOPA, GTV T1KA, CTV T2 (egymást fedő és nem fedő agyi céltérfogati eltérés) (az értékek cm<sup>3</sup>-ben értendők)

Eset	BTV FDOPA és GTV T1KA közös terület	BTV FDOPA - GTV T1KA	BTV FDOPA és CTV T2 közös terület	BTV FDOPA - CTV T2
1. eset	10,9	18,7	18,7	10,3
2. eset	7,4	13,4	18,8	2,2
3. eset	2,8	12,4	14	1



6. ábra T1 súlyozású felvétel (A.), 18F-FDOPA PET/CT felvétel (B.) és T2 súlyozású felvétel (C.) Műtéti eltávolítás után T2 súlyozott axiális felvételeken inhomogénen fokozott, a korábbi térfoglaláshoz hasonló jelintenzitású eltérés ábrázolódik. Az eltérés körül keskeny sávban oedema figyelhető meg. (a. és c. felvétel). Közepes/magas intenzitású, többgócú, helyenként gömbhéjszerű, confluáló F-DOPA halmozás detektálható, szabálytalan alakú, inhomogén denzitású, helyenként cystosus részeket is tartalmazó lágyszövetstruktúrájának megfelelően (b. felvétel).

#### 4.2.4. Megbeszélés

Az agytumrok komplex onkológia kezelésben a sugárterápia kiemelt jelentőséggel bír. A magas technikai szintű 3D keresztmetszeti képalkotók nyújtotta információk és a célzott sugárterápiás technikák felhasználásával (IMRT, IGRT, SRT, SRSR) nagyobb lokális dózisokat érhetünk el a PTV területén, alacsonyabb toxicitással. A modern besugárzás tervező és kontúrozó rendszerek lehetővé teszik a képfúziós és az automatikus szegmentálási eszközök használatát a jobb PTV és OAR definíció eléréséhez.

A 18F-FDG alapú PET/CT széles körben hozzáférhető vizsgálati eljárás. Agytumrok esetén az anatómiai képalkotás korlátai miatt a PET klinikailag hasznos képalkotó módszerként tartják számon a recidív daganatokkal kapcsolatos, kezeléssel összefüggő változások megkülönböztetésére, gliomák esetén a tumor grádus leírására. Azonban a normál agy magas háttér glükóz anyagcserét mutat, különösen a kéregben, korlátozva mind a 18F-FDG-PET érzékenységét és specifitását az agydaganatok és a normál agyi tartománytól történő diagnosztikájában.

A 18F-FDG hátrányai miatt agytumrok PET diagnosztikájában olyan PET radiotracer alkalmazása javasolt, melyek alacsonyabb normál agyszöveti agyi halmozódást mutatnak, a daganat pontosabb definíciója mellett. A 18F-FDOPA nyomjelzőt széleskörűen alkalmazzák a dopaminerg rendszer integritásának felmérésére mozgás rendellenességekben, például a Parkinson-kórban, az

agydaganatok diagnosztikájában csak az utóbbi időben mutatott ígéretes eredményeket. A 18F-FDOPA rendszerint felhalmozódik a bazális ganglionokban, továbbá kis 18F-FDOPA aktivitás jelen van a normál agykéregben és a fehérállományban is. A 18F-FDOPA-val végzett PET felvételek szakirodalomban leírt eredményei alapján elmondható, hogy nagyobb az észlelt szenzitivitás (96%) a gliómáknál, mint a 18-F-FDG PET (61%) képalkotás során<sup>19</sup>. A kontrasztanyag MRI felvételekkel ellentétben a 18F-FDOPA nyomjelzővel készült felvételek nem függenek a vér-agy gát (BBB) lebomlásától, mivel ez az ágens az aktív transzport mechanizmusokat alkalmazza a szövetbe való bejutáshoz.

Ledezma és munkatársai szemléltették, hogy a 18F-FDOPA PET / MRI fúzió pontos anatómiai lokalizációt eredményez az halmozó és nem halmozó gliómák esetén egyaránt. Közleményükben beszámoltak 4 esetről, ahol a 18F-FDOPA nem tudta detektálni a glioma meglétét, míg az MRI képes volt határolni a területet, ezzel is felhívva a figyelmet a hibrid képalkotás jelentőségére<sup>27</sup>.

Karunanithi és munkatársai összehasonlították a kontrasztanyag MRI és 18F-FDOPA nyomjelzővel végzett diagnosztikai vizsgálatok pontosságát kiújuló gliómák esetén. A 18F-FDOPA PET-MR halmozódás 34 beteg esetében bizonyult helyesnek, egy páciensnél mutatott álpozitív eredményt. Ezzel szemben az MRI eredmények 28 esetben bizonyultak helyesnek, viszont 5 betegnél mutattak hamis pozitív eredményt, és további két esetben fals negatívát. A 18F-FDOPA önmagában érzékenyebb modalitásnak bizonyult, mint az MRI, azonban az MRI és az 18F-FDOPA PET információ kiegészítik egymást<sup>61</sup>.

Az irodalomban alacsony számú közlemény található 18F-FDOPA alapú besugárzás tervezésről, viszont kompatibilitását és helyét a besugárzás tervezés folyamatában alátámasztották. Pafundi és munkatársai eredményei alapján a 18F-FDOPA PET SUVmax érték nagyobb hatékonysággal ismeri fel a magasabb grádusba sorolandó pácienseknél az elváltozásokat, mely többletinformáció a sztereotaxiás mintavételnél és a besugárzás tervezésnél figyelembe veendő. Ezen eredmények tudatában azt feltételezik, hogy a 18F-FDOPA nyomjelző klinikai applikálása során nagyobb hatást lehet gyakorolni a monitorozásra és a túléléssel kapcsolatos eredmények is javuláshoz vezethetnek<sup>54</sup>.

Az általunk bemutatott első hazai 18F-FDOPA alapú besugárzás tervezés során leírtuk, hogy az aminosav tracer által definiált tumor terület nem mutatott teljes egyezést a hagyományosan használandó MR T2 oedema területtel, a funkcionális

információ alapján módosult a tervezési céltérfogat. Véleményünk szerint a jövőben várhatóan tovább bővül a funkcionális hibrid képalkotás szerepe a modern 3D alapú besugárzás tervezési, kezelési, nyomonkövetési folyamatokban.

### 4.3. Célkitűzés III.

A kezdeti tapasztalatok publikálása után felmérésünk harmadik szakaszában, nagyobb betegpopuláción vizsgáltuk a betegek sugárterápiája során kapott céltérfogatok egymáshoz való viszonyulását kiegészítve az utánkövetés során észlelt kiújulások lokalizációjával. Kiemelten vizsgáltuk azt, hogy a recidíva területe miként viszonyul a kiindulási 18F-FDOPA PET által definiált BTV, valamint a kiindulási konvencionális képalkotó modalitások által definiált GTV-hez képest, továbbá ezen területek milyen dózislefedettséggel bírtak. A céltérfogatok meghatározása és a kiújulások lokalizációján kívül az azonos napon készült 18F-FDOPA PET/CT és a 18F-FDOPA PET/MR felvételek közötti jelintenzitáskülönbségeket is mértük standardizált módszerünk felhasználásával. Közleményünk az **“Additional Value of 18F-FDOPA Amino Acid Analog Radiotracer to Irradiation Planning Process of Patients With Glioblastoma Multiforme”**<sup>95</sup> címet viselte. Több obszerver bevonásával a céltérfogatmeghatározás folyamatában eltérő volumentérfogatok kerülhetnek meghatározásra. A különböző daganattípusok és eltérő radiotracereket illetően az EANM, az EANO, a RANO és az SNMMI nemzetközi ajánlásokat adott ki, melyek követendőek a céltérfogatok meghatározásakor. Az ajánlásokat figyelembe véve kijelenthető, hogy a 11C-MET, 18F-FET és 18F-FDOPA radiotracer alkalmazva nagyobb terület kerül meghatározásra, mint MR alapú GTV célterület meghatározásakor WHO grade III/IV. glioma esetén.

Retrospektív kutatásunk célja volt, hogy összehasonlítsa az MR képalkotás során kapott GTV volumenét a 18F-FDOPA különböző szegmentációs küszöbértékkel meghatározott volumenével. További célunk volt a 18F-FDOPA PET-MR és PET-CT jelintenzitását összehasonlítani a relatív agyi jelintenzitás alapján, mivel a két felvétel nem egy időben készült, szükséges volt figyelembe vennünk a jelintenzitásokat a radiotracer felezési ideje miatt. Tanulmányoztuk a 18F-FDOPA volumenelterjedésének lefedettségét PTV területet figyelmebe véve. Elemeztük a kiújulások lokalizációját az MR alapú GTV, a PET alapú BTV volumen és a PTV volumen függvényében. Amennyiben jelen volt, meghatároztuk a recidíva kiterjedését, hogy összehasonlítsuk a kezdeti PET BTV küszöbértékek során kapott volumenek lefedettségével és a PTV-vel.

### **4.3.1. Anyag és módszer**

Vizsgálatunkba való beteganyagválasztáskor a pácienseknek primer rosszindulatú agydaganattal, ezen belül patológiailag igazolt glioblastoma multiforme (WHO grade IV.) elváltozással kellett rendelkezniük. A diagnosztikai képalkotás (18F-FDOPA PET/MR és PET/CT), továbbá a kezelés komplettálása és az utánkövetési vizsgálatok is intézményünkben történtek. Kizártuk a felmérésből azokat a pácienseket, akiknél nem készült 18F-FDOPA PET/MR, vagy PET/CT diagnosztikai vizsgálat, a kezelést idő előtt fejezték be, nem jelentek meg az utánkövetési vizsgálatokon, Parkinson-kór kezelése történt a 18F-FDOPA vizsgálat megelőztével, továbbá MR kontrasztanyag érzékenységgel bírtak.

### **4.3.2. Mintavétel módja, folyamata**

1. A 18F-FDOPA radiotracer az intézményen belül található cyclotron segítségével készült el (Siemens Eclipse) a vizsgálat napján. A vizsgálatok PET/MR modalitáson (Siemens Biographs 3.0 T nMR, Erlangen, Deutschland) kerültek kivitelezésre 10 perccel a radiotracer intravénás beadását követően. Az EANM/EANO/RANO irányelvek/SNMMI eljárási szabványok gliomák PET képalkotására aminosav radiotacerekkel és 18F-FDG farmakonnal 1.0 verziója alapján csontszegmentációt ajánlott MRAC módszerrel. Szimultán fotonemissziós adatgyűjtés történt egy ágypozícióban 30 percen át.
2. A páciensek 18F-FDOPA PET/MR felvételei után PET/CT (Siemens Biograph Truepoint 64 PET/CT, Erlangen, Deutschland) felvételezés került kivitelezésre besugárzási protokoll alapján. Az akvizíciókat követően szinkronizálásra került a 18F-FDOPA információ a PET/CT modalitásból a páciens tervezéses CT és MR felvételeivel a Varian Eclipse 13.0 verziószámú (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA, USA) besugárzástervező rendszerben, rigid képfűzést alkalmazva a koponya csontozatára.
3. A céltérfogatok (GTV, BTV) az EORTC ajánlása alapján kerültek definiálásra gyakorlott onkoradiológus által. A CTV térfogat a GTV 2 cm-es kiterjesztésként került jellemzésre. A PTV terület 3-5 mm-es kiegészítésként került jelölésre a CTV területhez képest.



4. Patel és munkatársai közleménye alapján az alacsony grádusú és a magas grádusú daganatok között az 1,7-nél magasabb T/N SUVmax érték bizonyult megfelelőnek<sup>82</sup>. Figyelembe véve Patel és munkatársai, továbbá az EANM/EANO/RANO irányelvek/SNMMI eljárási szabványok gliomák PET képalkotására aminosav radiotacerekkel és 18F-FDG farkakkal 1.0 verzió ajánlását T/N 1,7 (továbbiakban BTV 1,7) és T/N 2,0 (Továbbiakban BTV 2,0) értékek bizonyultak a legjobban disztigváló értékeknek. Egy 1 cm átmérőjű region of interest (ROI) került elhelyezésre a daganat helyére és az ellenoldali fehérállományba a centrum semiovale magasságában annak érdekében, hogy kiszámításra tudjon kerülni a 18F-FDOPA radiotracer metabolikus aktivitása standard testtömeg módszert alkalmazva. A ROI aktivitásának kiszámítását követően a BTV 1,7 és BTV 2,0 kerültek definiálásra.
5. Mivel a striatum régiójára fokozott 18F-FDOPA radiotracer felvétel jellemző, manuális szegmentálást alkalmazva egészséges szövetként kerültek definiálásra a felvételeken.
6. A 18F jelzésű radiotracerek fizikai felezési ideje miatt jelintenzitás különbségek kerültek le mérésre a PET/MR és PET/CT DICOM információiból az agy relatív jelintenzitásához viszonyítva.
7. Amennyiben a páciens utánkövetési MR felvételein kiújulás volt észlelhető, a kiújulás területe szintén definiálásra került és a PTV területével hasonlítottuk össze.

### **4.3.3. Alkalmazott statisztikai módszerek**

A GTV-től számított 95%-os Hausdorff-távolság került referenciaértékként megállapítva, majd a kiegészítő térfogatkontúr (SVC) került kiszámításra a 18F-FDOPA információon alapuló BTV területek azonosítására. Az SVC minden páciensnél meghatározásra került annak érdekében, hogy a maximum és az átlag távolságot meg tudjuk állapítani a GVT és a BTV 1,7 és BTV 2,0 terület között Python programozási szoftver segítségével. Mivel a Varian Eclipse 13.0 direkt módon nem tudja értelmezni a PET információt a PET/MR modalitásból a Medical Interactive Creative Environment (MICE Toolkit<sup>TM</sup>, version 1.0.6, NONPI Medical AB, Stockholm, Sweden) programot használtuk annak meghatározására, hogy a

PET/MR és PET/CT halmazási értékek azonosak-e a két modalitáson a PTV terület aktivitásának arányait vizsgálva.

#### 4.3.4. Eredmények

Vizsgálatunk beválasztási kritériumainak 17 beteg felelt meg, mely mintában a férfiak felülreprezentáltak voltak. A vizsgált csoport átlagéletkora 56,3 év (range 35-77) volt. Az esetek többségében biopsziás mintavétel volt kivitelezhető (n=11). A betegek teljes csoportjánál szövettanilag igazolt WHO grade IV. glioma igazolódott.

7. táblázat Beteg és daganat jellemzők primer rosszindulatú agyi daganatban szenvedőknél

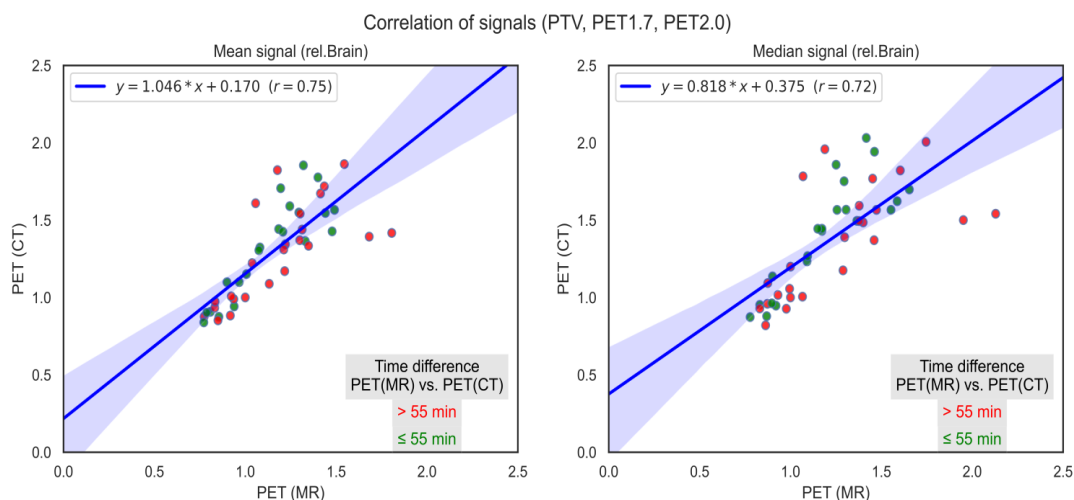
	(n=)
<b>Betegek száma</b>	17
<b>Nem</b>	
Nő	5
Férfi	12
<b>Életkor (median, range)</b>	56.2 (35-77) év
<b>Szövettan</b>	
Glioblastoma (HGG grade-IV)	17
<b>Sebészi beavatkozás</b>	
Biopszia	11
Parciális reszekció	1
Teljes reszekció	5

A felmérésbe bevont páciensek mindegyikénél intézetünkben készült a kezelés előtti diagnosztikai képanyag teljes egésze. Az MR/CT felvételeken nemzetközi irányelveknek megfelelően definiálásra került az MR T1CE (GTV) terület. A 18F-FDOPA felvételeken definiálásra került a BTV 1,7 és BTV 2.0 terület. A PET képalkotás által szegmentált BTV területek GTV területhez való viszonyítása is megtörtént, lemérésre került a GTV területen belül-, és GTV területen kívül eső BTV volumen értéke.

**8. táblázat Az MR T1CE agyszövet volumen, BTV 1.7 és BTV 2.0 volumen értékeinek megjelenítése (GTV területen belül/kívül) köbcentiméterben**

Beteg sorszáma	MRI T1CE volume	BTV 1.7 volumen			BTV 2.0 volume		
	GTV	BTV 1.7	GTV-n belül	GTV-n kívül	BTV 2.0	GTV-n belül	GTV-n kívül
1.	29.2	12.4	6.4	5	3.8	2.9	0.5
2.	26.8	21.3	9.3	10.3	12.4	7	4
3.	73.2	96.7	27.5	68.1	59.6	24.7	33.3
4.	19.9	30.7	5.8	24.7	19.7	5.6	13.8
5.	55.5	47.3	32.8	10.9	17.8	15.1	1.2
6.	188.5	147.6	90.5	51.2	108.8	76.2	27.3
7.	57.1	29.8	15.4	12.9	16.1	9.9	17.7
8.	66.7	20.1	8.4	10.3	10.4	6	3
9.	117.7	47.8	11	35.4	12.6	2.4	8.7
10.	66.9	40.1	17.9	19.8	27.3	14	11.4
11.	21.3	57.4	22.4	3.1	36	20.1	4.9
12.	69.1	69.3	30.9	31.8	35.7	23.2	6.4
13.	158.9	196	139.7	38.1	147.6	117.8	19.2
14.	175.1	204.1	53.7	146.8	129.5	49.4	76.9
15.	30.1	9.6	2.4	5.9	6.1	1.5	3.6
16.	7.9	11	3.9	5.8	2.8	2	0.3
17.	10.3	2	0	1.9	0	0	0

A relatív PET/CT és PET/MR jelintenzitás értékeket vizsgálva elmondható, hogy jó korrelációs kapcsolatot lehet felismerni a két változó átlag és médian értékei között ( $r=0,75$ ;  $r=0,72$ ).



**7. ábra** A PET/CT és PET/MR jelintenzitások korrelációja a PTV, a 18F-FDOPA T/N 1.7 és a 18F-FDOPA T/N 2.0 térfogat tekintetében, ami a két felvétel közötti időkülönbséget jelzi

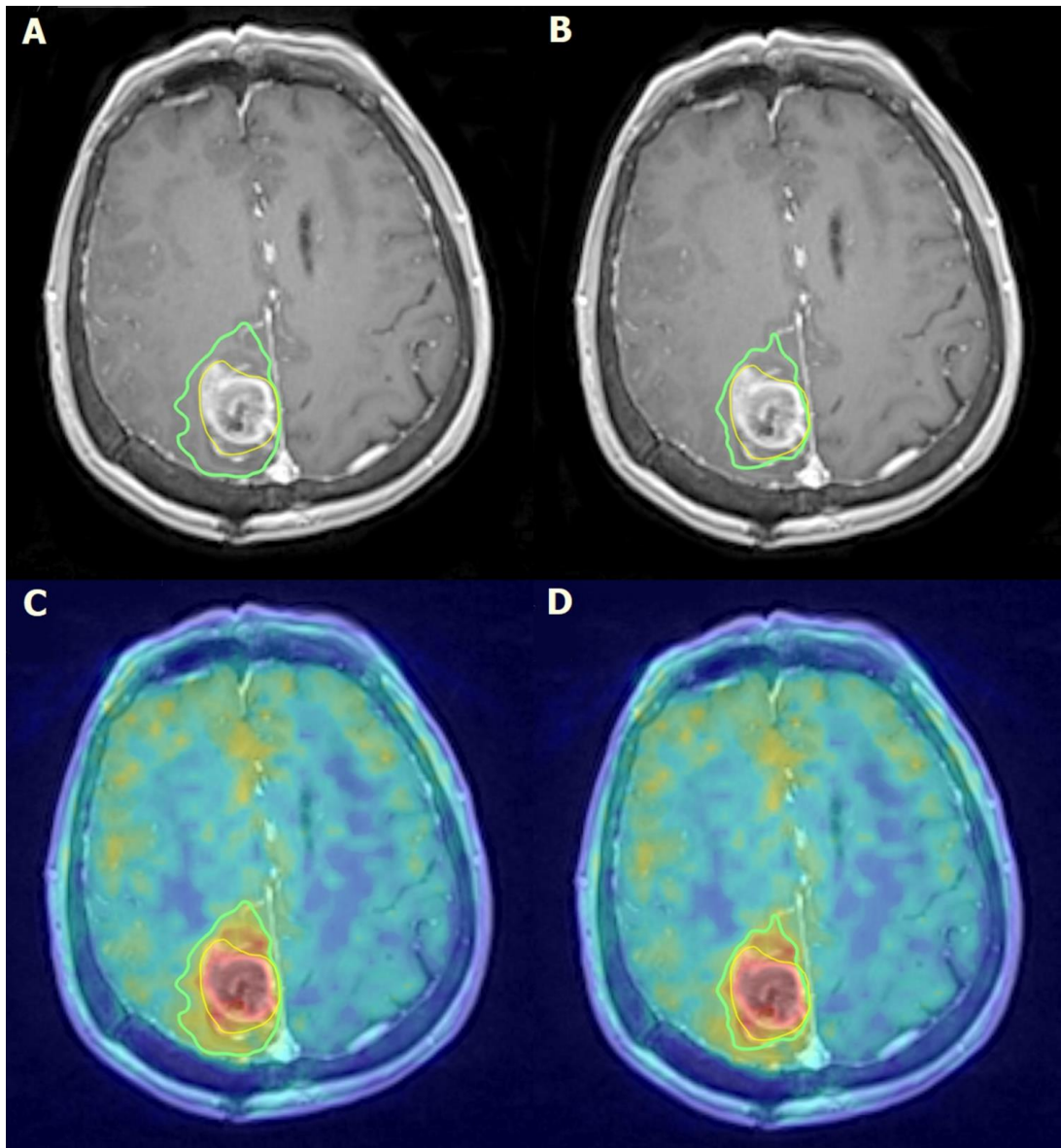
Átlagaira való tekintettel 95%-a a szegmentált volumeneknek 15,5 mm-en belül (range: 7,9-30,7) és 10,5 mm-en belül (range: 4,3-21,4 mm) volt a BTV 1,7 és BTV 2,0 szegmentációt illetően. A BTV 1,7 érték által szegmentált volumenek 58,8%-a (range: 28-100%) mutatkozott a GTV területen kívül, míg ez az érték 45,7%-a (range: 14-100%) csökkent BTV 2,0 érték által szegmentált volumenek vizsgálatakor. Mindkét említett PET szegmentáció által kapott volumen az előírt dózis 95%-os lefedettsége alatt helyezkedett el, minimális területeltérések voltak 3% és 5% esetben BTV 2,0 és BTV 1,7 értékekre való tekintettel. A GTV volumen értékei lényegesen eltértek egymástól, átlagosan 43 cm<sup>3</sup> (range 6,1-183,6 cm<sup>3</sup>). A PET/MR és PET/CT felvételek között eltelt idő átlagosan 55,7 perc volt (range: 35-83 perc).

#### 4.3.5. Utánkövetés

A betegek protokoll szerinti utánkövetése során 4 esetben tapasztaltunk kiújulást. Átlagosan 68%-a (range 9-94%) a kiújulásnak a GTV területen kívülre esett. A BTV 1,7 és BTV 2,0 területhez való viszonyítást elemezve a kiújulások átlagosan 67%-a (range. 39-81) és 79%-a (range 69-89) esett a BTV volumeneken kívülre. A kiújulási területek viszonyulását vizsgálva elhanyagolhatónak mondható az a terület, mely a PTV-n kívülre esett (átlagosan 0,01% (range 0,01-0,05%).



**8. ábra** Az ábrán a kiszámított Hausdorff távolság és GTV volumenarányok a BTV 1.7 és BTV 2.0 térfogathoz viszonyítva, valamint a relatív GTV méret látható. A PET/MRI és a PET/CT vizsgálatok között eltelt idő szintén páciensenként került feltüntetésre



9. ábra Parieto-mediális posztoperatív állapot az agy jobb oldalán. A sebési régióban folyadékot tartalmazó terület ábrázolódik kis légbuborékokkal. Egyetlen kontrasztanyaghalmozás fedezhető fel a kontrasztanyag adását követő T1 súlyozott MR felvételeken (A és B ábra). Egyetlen 18F-FDOPA halmozódás figyelhető meg az elváltozás határán a fuzionált 18F-FDOPA PET/MR felvételeken (C és D ábra). Az intenzív kontrasztanyag és 18F-FDOPA halmozódás a reziduális daganat jelenlétét jelzi a sebési régióban. A sárga vonallal határolt terület a GTV (A, B, C, D ábra), a zöld vonallal határolt terület az A és C ábrán a BTV 1,7, a zöld vonal a B és D ábrán a BTV 2,0.

#### 4.3.6. Konklúzió

A BTV 1,7 volumen viszonylatában 58,8%; a BTV 2.0 volumen viszonylatában 45,7%-a a kapott területnek került az MR képalkotás által meghatározott GTV területen kívülre. A recidívák a PTV terület alatt fordultak elő, amely terület a kezelés teljes dózísát kapta. Az utánkövetés során az MR vizsgálatokon megjelent beteg képanyagán recidívákat nem regisztráltunk a PTV

területen kívül eső régiókban. Eredményeinket korlátozza, hogy bár relatív kevés eset állt rendelkezésünkre, ennek ellenére a  $^{18}\text{F}$ -FDOPA diagnosztikai többletértékét figyelembe kell venni a céltérfogatok meghatározásakor a betegellátás javítása, az eredmény optimalizálása, célzottabb terápiák biztosítása, túlélési idő hosszabbítása és gyógyulás érdekében.

## 5. Megbeszélés

Kutatásunk a 18F-FDOPA potenciális többletinformációira összpontosított a GBM-ben szenvedő betegek besugárzástervezése során. A BTV 1,7 és BTV 2,0 volumen lefedettséget ábrázoltuk a GTV volumenhez viszonyítva, mely területek tapasztalt neuroonkológus által kerültek definiálásra, figyelembe véve az érvényben lévő magas grádusú gliomákra vonatkozó ajánlásokat. A betegek utánkövetése során, amennyiben jelentkezett kiújulás, a kiújulás területét viszonyítottuk a PTV és GTV területhez egyaránt.

A GBM kezelése jellegéből adódóan (magas fokú vaszkularitás, gyorsan osztódó sejtek, infiltráció a normál agyszövetbe) összetett onkológiai feladat, amely továbbra is komoly kihívást jelent a mai modern technológia ellenére, mondani sem kell, hogy a teljes túlélés még mindig nem kielégítő<sup>42</sup>. A standard terápia magában foglalja a sebészi reszekciót, (kiterjedésére való tekintettel amennyire csak lehetséges, az anatómiai és funkcionális határokat betartva), és a sugárterápiát adjuváns kemoterápiával kiegészítve<sup>29,13</sup>. A hagyományos képalkotó módszerek információt nyújtanak az anatómiai, fizikai elváltozásokról, míg a PET képalkotás molekuláris információkat jelenít meg a rosszindulatú rendellenességekről. Ezeknek a módszereknek a kombinációja kulcsszerepet játszik a KIR rosszindulatú daganatainak kezelésének standard ellátásában sebészeti célokra, a sugárzás tervezésében és a kezelés utánkövetésében is<sup>80,91</sup>.

A 18F-FDG volt az első agydaganatok diagnosztizálására használt radiotracer, amely hasznos információkat szolgáltatott a WHO III/IV. grádusú gliomák differenciálásához, de specificitása korlátozottnak tűnt a nyomjelző magas halmozódása okán a normál agyszövetben. Ezen felül agyi tályogok, demielinizáló elváltozások írhatók le magasabb 18F-FDG anyagcserével, csakúgy, mint a rosszindulatú elváltozások<sup>20</sup>.

2016-ban a RANO munkacsoport és az EANO kiemelte az aminosav alapú PET képalkotás szerepét, mint különösen fontos képalkotó eszköz a KIR rosszindulatú daganatainak kezelési protokolljában, különös tekintettel a daganat kiterjedésének meghatározására. Amint azt korábban említettük, ellentétben a 18F-FDG radiotracerrel, az aminosav analógú nyomjelzőket magas halmozódás jellemzi a rosszindulatú elváltozásokban és relatív alacsony halmozódás a normál agyszövetben. További tulajdonságuk, hogy a vér-agy gát sérülése nélkül is képesek



átjutni rajta. A legtöbbet tanulmányozott aminosav alapú radiotracerek közé a <sup>11</sup>C-MET, <sup>18</sup>F-FET és a <sup>18</sup>F-FDOPA sorolnádó. A <sup>11</sup>C fizikai felezési ideje (20 perc) lényegesen alacsonyabb, mint a <sup>18</sup>F (109 perc) felezési ideje, többek között ezért nem használják széles körben a <sup>11</sup>C-MET-et a klinikai rutinban; kivételt képeznek azok az intézmények, melyek rendelkeznek saját ciklotronnal<sup>10,3,57</sup>.

Mint radioaktívan jelölt dopamin prekursor, a <sup>18</sup>F-FDOPA-t kezdetben a Parkinson betegség diagnosztikájában használták XX. század vége óta. Az első esetjelentést a lehetséges neuroonkológiai alkalmazásokról 1996-ban tették közzé egy mozgásszervi betegnél, akinél a <sup>18</sup>F-DOPA PET vizsgálatot végeztek. Amellett, hogy aszimmetrikusan csökkent a dopaminfelvétel a putamenben, a felvételeken véletlenszerű, fokális, kóros radiotracer halmozódást fedeztek fel más agyi területen. Az elváltozásról később készült MR felvételek, továbbá a szövettani elemzés is megerősítette a glioma alapbetegség jelenlétét. Az esettanulmány bizonyítékot szolgáltatott arra vonatkozóan, hogy a <sup>18</sup>F-DOPA PET alkalmas lehet a KIR rosszindulatú daganatainak diagnosztizálására is, azonban a magas fiziológiai DOPA-felvétel miatt a striatum közelében, vagy a területet érintő rendellenességek differenciálása kihívást jelenthet. Manapság a primer diagnózisalkotás segítése mellett a <sup>18</sup>F-FDOPA felhasználható a kiújulás kimutatására, a grádus megítélésére, a túlélés előrejelzésére, a besugárzás tervezésére és az agyi áttétek kimutatására is<sup>6,96,66</sup>.

Az aminosav alapú radiotracerek, például a <sup>18</sup>F-FDOPA alkalmazása lehetővé teszi a tumor komponensek ábrázolását a T1CE MRI felvételek kontrasztanyag halmozásán túl<sup>77</sup>. Pafundi és munkatársai által végzett tanulmány összehasonlítja a <sup>18</sup>F-FDOPA PET képalkotás által kapott régiókat a hagyományos MRI által kapott régiókkal, továbbá az idegsebészeti biopszia célzását, a reszekció tervezését és a sugárterápia során alkalmazandó céltérfogatok viszonyulását is vizsgálta. A felmérésük során hagyományos MR és <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT felvételeket készítettek 10 páciensnél, akiknél felmerült a rosszindulatú agydaganat gyanúja. Betegenként 1-3 biopsziás helyet választottak az egyező és ellentmondó <sup>18</sup>F-FDOPA halmozás és az MR kontraszthalmozás régióiban. A kórszövettani vizsgálatot 23 biopszián végezték el. A <sup>18</sup>F-FDOPA PET standardizált felvételi értékek (SUV) és tumor-normál agyfélteket (T/N) arányok kiszámolásával számszerűsítették. A patológiai vizsgálat 23 biopsziás mintából 22 esetén

megegerősítette a glioma jelenlétét. A 16 magas grádusú biopsziás minta közül 13 fokozott 18F-FDOPA felvételi régiókból származik, míg a MR kontrasztanyaghalmozás csak 6 esetben volt jelen a 16 mintából. További eredményeik alapján kimutatták, hogy a 18F-FDOPA SUVmax képes megkülönböztetni az alacsony-, és a magas grádusú elváltozásokat. A tanulmány eredményire alapozva a SUV alapú sztereotaxiás mintavétel alkalmazása, továbbá a magas-grádusú területek meghatározása értékes információval szolgálhat a sugárkezelés boost területeinek meghatározásánál<sup>54</sup>. Megemlítendő, hogy más retrospektív vizsgálatok megerősítették azt a tényt, hogy a nagyobb PTV-k alkalmazásával nem csökkent jelentősen a kiújulások száma sem a lokális, sem a távoli területeken. Erre ad tanúbizonyságot Minniti és mtsai által készített felmérés, melyben elemezték a konformális sugárkezeléssel és az egyidejűleg/adjuváns temozolomiddal kezelt primer glioblastomas betegek kiújulási eredményeit, valamint ezen eredmények összehasonlítását a különböző céltérfogat meghatározások szerint. 105 beteg eredménye került elemzésre, a céltérfogatot az EORTC által leírtaknak megfelelően készítették el. A daganat kiújulását jelző MR felvételek fuzionálásra kerültek a besugárzástervezési CT felvételekkel, továbbá a kiújulás régiói dozimetriai szempontból is elemzésre kerültek dózis-térfogat hisztogram segítségével. A teljes túlélés mediánja és a progressziómentes túlélés 14,2 hónap, illetve 7,5 hónapnak bizonyult. A vizsgált mintánál jelentkező recidívák döntőleg centrális megjelenésűek voltak (79 esetben), a kezelési területen belül 6 betegnél, marginálisan szintén 6 betegnél és távoli megjelenésű 14 betegnél. A páciensek többségénél centrális recidíva jelentkezett, azonban a betegek több mint 10%-ánál előfordulhatnak távoli kiújulások. A műtét utáni reziduális tumor és üreg plusz 2 cm-es margó alkalmazásával történő céltérfogatdefiníció esetén az agy kisebb térfogata kerül érintetté az ödémát figyelembe vevő céltérfogatdefinícióhoz képest. A kisebb volumen nem befolyásolta jelentősen a marginális recidívák kialakulásának kockázatát<sup>34</sup>. Chang és mtsai a peritumorális ödéma és a kiújulások közötti összefüggéseket vizsgálták glioblastoma multiforme betegséggel rendelkező páciensek körében. A vizsgálatukba 48 beteget vontak be. Eredményeik alapján a kiújuló daganat elhelyezkedése és a peritumorális ödéma térfogatainak összehasonlítása a 48 esetből nem mutatott összefüggést lineáris regressziós modellezéssel. A megnövelt célterület alkalmazása által kiváltott nekrozis/toxicitás

gyakorisága is növekedett, ami negatívan befolyásolta a betegek hosszú távú túlélését<sup>22</sup>.

Kazda és mtsai felmérésükben elvégezték a 18F-FDOPA alapú biológiai céltérfogat bevonásával és anélkül készített sugárterápiás kezelési terv dozimetrikus értékelését, továbbá elemezték annak szerepét a grade III/IV. gliómák sugárterápiája során. Vizsgálatukba nyolc beteget felvételeit elemezték. Minden beteg számára MR vezérelt anatómiai terveket és MR+18F-FDOPA-PET vezérelt biológiai terveket készítettek, majd összehasonlították a céltérfogatok és a rizikószervek dozimetriai adatait. A nagy dóziszú BTV60Gy területet olyan régióként határozták meg, ahol érvényesült a  $T/N > 2,0$  arány, míg az alacsony dóziszú BTV51Gy terület  $T/N > 1,3$  területnek felelt meg, melyet egy, a nukleáris medicina szakértője szintén véleményezett. Az MR kontrasztanyagot halmozó daganatok PTV területei nagyobbak bizonyultak a kontrasztanyaghalmozást nem mutató területekhez képest. Annak ellenére, hogy a GTV és PTV volumenek növekedtek, a volumetrikus ívterápiát alkalmazva a rizikószervek dózisterhelése nem növekedett, mindemellett a céltérfogat dózislefedettsége is megmaradt. A kontrasztanyagot nem halmozó daganatok esetében az MR+18F-FDOPA képalkotás azonosította a nagy, T2-FLAIR szekvencián is látszó régiót, mely lehetővé tette, hogy kisebb volumen kapjon nagy dóziszú kezelést (60Gy).

Konklúzként elmondható, hogy a T1CE MR felvételek alapján definiált GTV volumenek nagyobbak bizonyultak, figyelembe véve a 18F-FDOPA radiofarmakon halmozást. A GTV volumennövekedés nem eredményezte a rizikószervek dózisének növekedését, ebből adódóan a 18F-FDOPA PET alapú céltérfogatmeghatározás megvalósíthatónak, továbbá helytállóan bizonyult a vizsgálatban<sup>79</sup>.

Dowson és mtsai. hat páciens esetén a kontrasztanyagot MR felvételekhez képest két napon belül 18F-FDOPA méréseket végeztek a GTV volumenek pontosabb meghatározása céljából. A sugárterápiás tervet tapasztalt onkológus végezte, azonban egy nukleáris medicina szakember további 18F-FDOPA információ alapján nyugvó céltérfogatot határozott meg a fuzionált PET és MR felvételeken. Megállapították, hogy a sugárterápia tervezése során meghatározott céltérfogat több esetben módosulna, amennyiben a 18F-FDOPA információ rendelkezésre állna, a PET által definiált céltérfogat számos esetben a 95%-os dózislefedettségen kívülre esett. Összegzésül arra a következtetésre jutottak, hogy a 18F-FDOPA PET által meghatározott céltérfogat jelen esetben is nagyobb GTV-t

eredményezett, mint a T1CE MRI alapú GTV. Ebből adódóan az MR és a 18F-FDOPA PET alapú besugárzástervezés további értékes többletinformációt tartalmaz, megvalósíthatónak bizonyult a magas grádusú gliómában szenvedő betegek esetén<sup>60</sup>. Kosztyla és munkatársai 10 páciens esetén vizsgálta a 18F-FDOPA információ alapján alapuló dóziskiemelés hatását a rizikószervekre. A tanulmány taglalja, hogy az irodalmi adatokra támaszkodva a magas grádusú gliómák esetén az egyenletes dóziseszkaláció kedvezőtlen eredményeket mutatott, továbbá non-centrális relapszusok is megjelentek. Saját eredményeik alapján a 18F-FDOPA halmozása a malignus szövetekben szélesebb daganathatárt eredményezett, azonban a dóziskiemelés potenciális opció lehet a jobb betegségkontroll elérése érdekében. Tanulmányuk további eredményeként elmondható, hogy a dóziskiemelés lehetősége megvalósítható a környező rizikószervek dózisaik növelése nélkül<sup>84</sup>.

Amint azt korábban leírtuk, a PET/MR információkat nem állt módunkban közvetlenül feldolgozni a Varian Eclipse 13.0 szoftverben. Mivel a PET/MR felvételeket a PET/CT akvizíció előtt végezték el, figyelembe véve a radiofarmakon felezési idejét, ellenőriznünk kellett, hogy a PET/MR-ből származó PET jelintenzitás korrelál-e a PET/CT-ből nyert PET jelintenzitás értékeivel vagy sem. A MICE Toolkit<sup>TM</sup> egy grafikus programozási felhasználói felület, amely felhasználóbarát, ugyanakkor rendkívül szabad teret hagy a felhasználónak. A PET/MRI és a PET/CT adatokból kiválasztott DICOM felvételeket együtt kerültek regisztrálásra. Regisztrálásra kerültek többek között a páciensekhez tartozó kontúrok is, melyeken megállapításra kerültek a jelintenzitás értékek. Módszerünk eredményeként jó korrelációs értékek alakultak ki a PET/MR és a PET/CT 18F-FDOPA jelintenzitás és a relatív agyi jelintenzitás értékei között. Ez az eredmény azt jelenti, hogy az ellenoldali normálisan megjelenő fehérállomány aktivitásának figyelembevétele jó módszer a 18F-FDOPA halmozási értékének meghatározására a daganat kiterjedésének megállapításához, továbbá a MICE Toolkit<sup>TM</sup> használata erősen ajánlott a módszer validálásához.

A kapott BTV értékek eltértek a hagyományosan meghatározott GTV értékektől. A BTV 1.7 volumen lefedettségének csaknem 60%-a kívül esett az MR felvételeken definiált GTV területén. A BTV 2.0 volumen lefedettség majdnem 50%-a GTV területen kívülre lokalizálódott. A GTV-n kívülre eső régiók további értékes

többletinformációkat tartalmaznak a hagyományos képalkotó módszerek által definiált GTV területhez viszonyítva (CT, MR). Abból adódóan, hogy a CTV terület a GTV kiterjesztése az anatómiai határokat figyelembe véve, a hagyományosan meghatározott GTV területen túlmutató bármely információ módosíthatja a PTV területét. Eredményeinkre való tekintettel a 18F-FDOPA, mint aminosav analóg radiotracernek kiemelt szerepe van a glioblastoma multiforme betegségben szenvedő páciensek besugárzástervezése során.

Az utánkövetések során 4 esetben észleltünk kiújulást. Regisztrálásra kerültek a primer 18F-FDOPA PET felvételek azon MRI felvételekkel, ahol a kiújulások jelentkeztek annak érdekében, hogy megállapíthassuk, hogy a kiújulás átfedésben van-e a PTV területtel, azzal a területtel, amely a teljes 60 Gy dózist kapta. A kiújulás minden egyes páciens esetében a PTV területének határán belül történt, nem észleltünk régió kívüli kiújulást.

Weber és mtsai felmérésnek célja a GTV területek összehasonlítása volt pre- és postoperatív T1CE MR felvételeken, mely felvételek mellett 18F-FET PET/CT képlakotás is történt. A vizsgálatban 19 páciens képanyagát elemezték prospektív módon. A beválasztási kritériumok között szerepelt, hogy a műtéti beavatkozás után reziduális daganat jelen legyen a régióban. Először három obszerver határozta meg a BTV területet. Másodszor a kapott BTV volumen és a GTV volumen számszerűsítésre-, és összehasonlításra került. Utolsó lépésként elemezték a GTV és a BTV közötti geometriai összefüggéseket. Eredményeik alapján a 18F-FET radiotracer által kapott BTV területek lényegesen nagyobbak bizonyultak, mint a GTV és CTV területek, de paradox módon ez az eltérés nem eredményezte a PTV terület szignifikáns növekedését a sugárterápia tervezése során<sup>25</sup>.

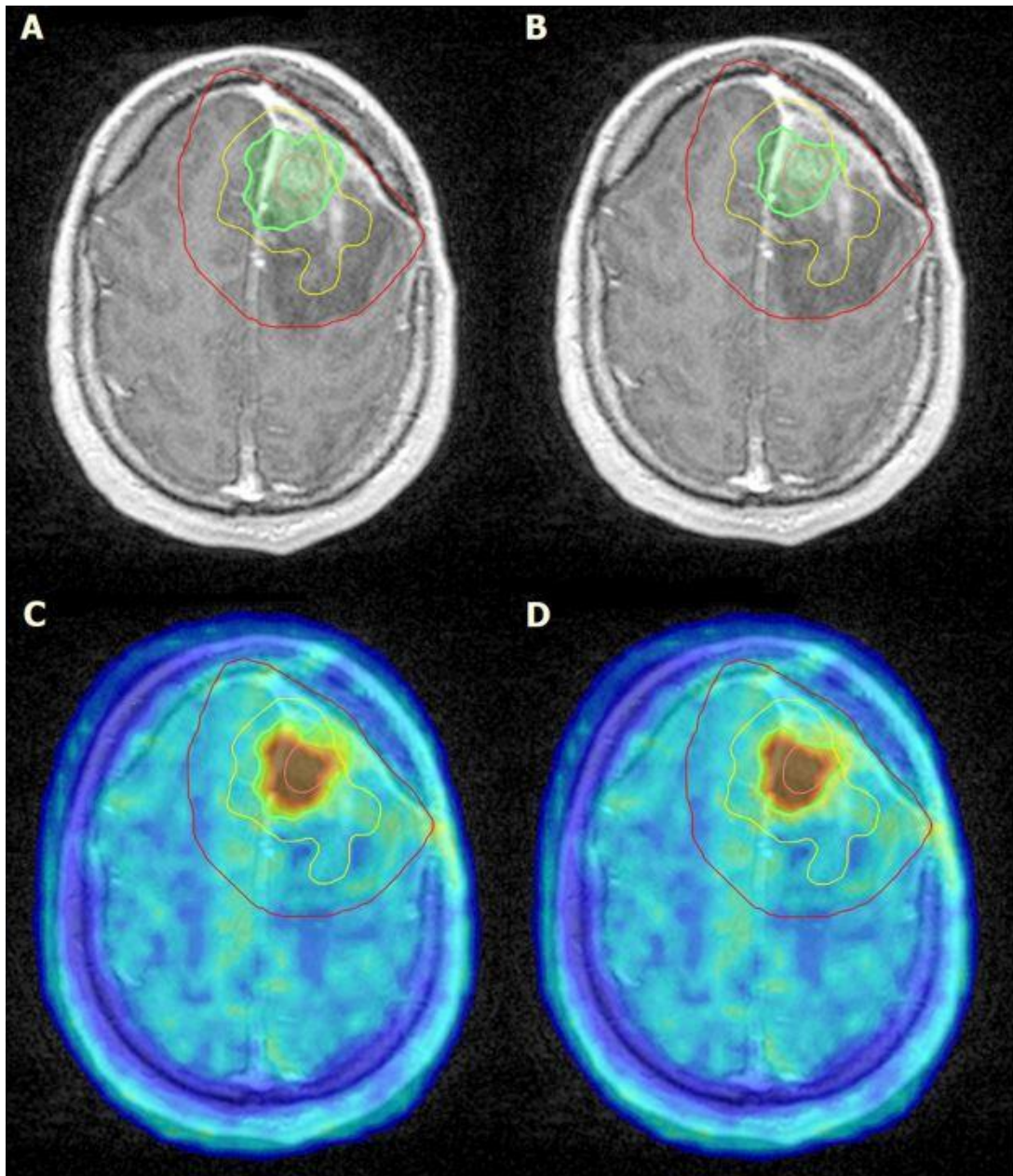
Piroth és mtsai 13 páciens relapszus mintáit elemezte 18F-FET-PET és MRI alapú integrált-boost intenzitás-modulált radiokemoterápia segítségével. A kiújulás lokalizációja is elemzésre került, összefüggésbe hozták a kiindulási FET-1 felvételsorozat során észlelt kezdeti daganat helyzetével. A kutatást végzők véleménye szerint a kontrasztanyagok MR felvételek nem tükrözik megbízhatóan a FET radiotracer halmozás kiterjedését sem a kiindulási, sem a kiújulást bizonyító felvételeknél, igaz a relapszus median értéke csak 13%-nak bizonyult mintájuknál. Csakúgy, mint a mi vizsgálatunkban, a daganatok kiújulásának teljes egésze az MRI alapú, rutinszerűen használt céltérfigatok régiójában helyezkedett el. A FET-PET felvételeken a tumor kiújulásának több mint

kétharmada a boost volumenen kívülre lokalizálódott. Piroth és mtsai egy FET felvételeken alapuló CTV alkalmazását ajánlja, amely 7 mm-rel többnek bizonyul a hagyományosan MR képalkotás során meghatározott CTV területétől, azonban 100%-ban lefedi a kiújulás régióját, ami az eredetileg alkalmazandó PTV terület csökkenéséhez vezet. Az említett CTV céltérfogat meghatározás hasonló terápiás szintet érhet el, mint az eredetileg alkalmazott, azonban jelentősen alacsonyabb mellékhatásokkal jár a beteg számára<sup>73</sup>.

Niyazi és mtsai az újboli kiújulásokat elemezte olyan patológiailag alátámasztott WHO grade III és IV gliómában szenvedő páciensek esetén, akiknél az említett daganatos elváltozás már egyszer kiújulást eredményezett. Vizsgált mintájukban az alapos beválasztási kritériumoknak eleget téve 31 páciens részesült bevacizumab terápiában és ismételt besugárzástervezésben 18F-FET PET és MRI képalkotást alkalmazva. A kezelés kimeneteli eredményét a protokollnak megfelelő három havonta történő koponya MR, vagy 18F-FET PET képalkotás eredményei alapján határozták meg. A PET felvételeken való kiújulás meghatározását tapasztalt nukleáris medicina szakember végezte a maximális standardizált érték meghatározásával az elváltozásban, korrigálva a háttéraktivitás értékével ( $SUV_{max}/BG > 1,6$ ). A további képelemzés során a biológiai céltérfogatot is meghatározták, amely semi-automata módon, küszöbértékek megadásával történt. ‘In-field’ kiújulásként jellemezték azon daganatokat, amelyek több, mint 80%-a a 95%-os izodózis terület alá került, ‘marginális’ kiújulásként jellemezték azon daganatokat, mely léziók 20-80%-a a 95%-os izodózis terület fedésébe került. A megfogalmazottakon kívüleső kiújulások megjelenését ‘ex-field’ recidívaként definiálták. A páciensek eredményeit figyelembe véve 61,3%-nál ( $n=19$ ) ‘in-field’; 22,6%-nál ( $n=7$ ) ‘marginális’ és 16,1%-nál ( $n=5$ ) ‘ex-field’ recidíva jelentkezett. Eredményeikre való tekintettel a megjelenő recidívák főként a primer elváltozáshoz viszonyítva központilag jelentek meg<sup>63</sup>.

Lee és mtsai kutatása szerint a kezelés előtti 11C-MET-PET halmozási régió jelenteti a legnagyobb kiújulási kockázati régió területét a glioblastoma multiforme betegeknél, amely képalkotó módszer potenciálisan fontos kiegészítő információkat nyújthat. A prospektív vizsgálatba bevont 26 beteg dóziseszkalációs besugárzáson és konkurrens temozolomid adásán esett át. A 11C-MET-PET felvételeket a kezelés előtt készítették, azonban nem vették figyelembe a céltérfogat definíciójukat. Képregisztrációt követően felmérték, hogy a megnövekedett MET-PET aktivitás

területe teljes mértékben magába foglalja-e a kiemelt dózisú régiót. Egyéves utánkövetést követően három páciensnek esetén nem jelentkezett kiújulás. A nem megfelelő PET-GTV lefedettség növelte a non-centrális kiújulások kockázatát. Az eredmények tükrében a kezelés előtti MET-PET felvételeken megállapíthatóak a kiújulást illető magas kockázatú területek glioblastoma multiforme betegség esetén<sup>28</sup>. A PET/RANO csoport munkásságára hivatkozva a leggyakrabban használt aminosav analógú radiotracerek közé a MET, a FET és az FDOPA sorolandó. A sugárterápia tervezése során definiált céltérfogatok meghatározásakor az FDOPA által definiált terület túlmutathat, viszonyítva a kontrasztanyaghalmozás régiójához az MR felvételeken. A dóziskiemelés koncepciója megvalósíthatónak és biztonságosnak tűnik a primer gliomák esetén, PET alapú céltérfogatdefiníciókra alapozva. Az FDOPA felvételekkel megerősített legújabb tanulmányok eredményeire hivatkozva elmondható, hogy az akut és késői toxicitás nem nőtt azoknál a betegeknél, akiknél 60 Gy feletti integrált boost IMRT kezelésben részesültek, azonban további vizsgálatok még folyamatban vannak<sup>93</sup>.



10. ábra Bal frontális post-craniotomia állapot. Inhomogén, főleg központi, mérsékelt kontrasztanyag halmozódás figyelhető meg a T1 súlyozott post-kontrasztos MRI felvételeken. A bal agyfélteke leasioját többek között ödéma veszi körül (A, B ábra). Szabálytalan alakú intenzív, fokális 18F-FDOPA halmozódás észlelhető az agy bal oldalán frontálisan, az oldalsó kamrák szintje felett (C, D ábra). Rózsaszín vonal - GTV, zöld vonal - BTV 1.7 (A, C ábra), zöld vonal - BTV 2.0 (B, D ábra), piros vonal - PTV, sárga vonal - kiújulás.

Eddigi vizsgálatunk eredménye azt mutatja, hogy a 18F-FDOPA PET-alapú sugárterápia tervezés megvalósítható, a jövőben további vizsgálatokat szükséges készíteni magasabb esetszámmal. Jelenleg az MRI képalkotás tekinthető a gold standardnak a gliomák sugárterápiájának tervezése során. Számos tanulmány eredményeire alapozva elmondható, hogy az aminosav analógú radiotracerek képesek felismerni a rosszindulatú daganatszövetet a kontrasztanyagot T1 súlyozású



MRI felvételeken jelentkező halmozó területen túl. Szükséges megemlíteni azonban azt is, hogy a nagyobb PTV számos esetben mellékhatásokat eredményezett a betegek számára. A <sup>18</sup>F-FDOPA radiotracer említett diagnosztikai többlettértékére hivatkozva egyre több bizonyíték van az aminosav-analóg alapú radiotracer alkalmazhatóságára a gliómában szenvedő páciensek sugárterápiás kezelésének tervezési folyamatában, azonban a konszenzust még nem sikerült elérni. A képalkotó módszerek folyamatos fejlődésének következtében a céltérfogatok meghatározása még pontosabbá válhat a sugárterápiában. A folyamat következtében, továbbá a dozimetriai elemzéseknek köszönhetően nagyobb biztonsággal tudjuk kivitelezni a leadott dózist a megfelelő régiót illetően.

## **6. Limitációk a primer rosszindulatú agydaganatos betegek kemoradioterápiás kezelése során**

Bár a sugárterápia és a kemoterápiás szerek szimultán alkalmazása nagyjából megkétszerezi a WHO III-IV. grádusú gliómában szenvedő betegek túlélését, a további innovatív frakcionálási eljárások, dóziskiemelés, vagy alternatív sugárkezelési technikákkal történő további erőfeszítések nem jártak sikerrel a cél elérésére való tekintettel. Ami azonban megvalósult, az a sugárzás következtében kialakuló toxicitás, mely egyértelműen a “finomított” céltérfogatomeghatározás következménye. Továbbra is megoldatlan, hogy a glioblastoma multiforme-s betegek megközelítőleg 90%-nál recidíva jelentkezik, amely a hagyományos sugárkezelés hatékonyságának belső korlátait, vagy a pontatlan terápiás eljárást demonstrálja. Ebben a tekintetben a leadott dózist korlátozó tényezők és a glioma alpopulációk heterogenitása komoly kihívást jelent. Mindazonáltal, amennyiben megfelelően lefedésre kerültek a daganat határai, biztosítottuk, hogy az aktív daganat lokalizációja ne mentesüljön az MR által meghatározott sugárterápiás céltérfogatomeghatározás alól, azonban ennek ellenére is kiújul a daganat, ésszerűvé válhat további erőfeszítések tétele a még pontosabb céltérfogatok körülhatárolása érdekében. Jelenleg úgy tűnik, hogy a PET hybrid képalkotás – anatómiai és funkcionális - a fejlettebb, pontosabb 3D képalkotó technika, amely meghaladja a tumor határainak definiálását azon túl, amit a hagyományos MR felvételeken láthatóvá lehet tenni. Továbbra is megoldatlan kihívás bizonyítani azt, hogy a PET alapú sugárterápia tervezés szuperior a hagyományosan használt sugárterápia tervezéshez képest, legyen az akár primer glioma, akár recidíva.

A gliomák molekuláris jellemzőinek ismerete merőben befolyásolja a szelektált szisztémás kezeléseket, a sugárterápiás módszerek az elmúlt évtizedekben csupán minimálisan változtak. A leadott dózisek és a kezelési céltérfogatok továbbra is nagymértékben függetlenek az egyes gliómák egyre összetettebb biológiájától és heterogenitásától. A mai napig alig van olyan prediktív biomarker, amely felhasználható a betegek sugárterápiájára adott válasz előrejelzésére. A fejlett funkcionális és molekuláris képalkotás, mint például a PET egyre nagyobb elterjedtsége, továbbá a mesterséges intelligencia felhasználásának lehetősége az adatok széleskörű értelmezésében segíthet a gliómák biológiai jellemzőinek megértésében, ami lehetővé teszi a funkcionálisan vezérelt dóziskiemelés lehetőségét

is. Ezenkívül a PET képalkotás prediktív információt szolgáltat a kezelésre adott válasza, amely lehetővé teszi az egyénileg testre szabott terápiák potenciális lehetőségét is. A PET képalkotás nyújtotta többletinformáció a gliomák biológiájáról szintén segítséget nyújthatnak az MR képalkotó modalitás által biztosított paraméterek együttes értelmezésében és értékelésében.

A gliomában szenvedő betegek sugárterápiás tervezéséhez és monitorozásához az aminosav tracer analógú PET széles körű klinikai alkalmazásának korlátozása továbbra is az, hogy komoly finanszírozási kérdések is felmerülnek esetenként, amely eltörpül a pontosabb képalkotás mellett, mely hatékonyabb kezelést eredményez. A nehézségek ellenére jelentős előrelépés történt az elmúlt években Svájcban és Franciaországban, ahol engedélyezték a  $^{18}\text{F}$ -FET radiotracer az agydaganatok diagnosztikájában. A  $^{18}\text{F}$ -FDOPA radiotracer számos európai országban, továbbá az Egyesült Államokban is engedélyezték a gliomas megbetegedések diagnosztikájában. Ezenkívül az FDOPA FDA által is jóváhagyott diagnosztikai eszközként van számon tartva Parkinson betegségben szenvedők esetében.

A radiotracer további limitációja mellett a kezelések hatását, kimenetelét is vizsgálták, melyek befolyást gyakorolhatnak a  $^{18}\text{F}$ -FDOPA halmozásra. Ledezma és munkatársai felmérésük részeként több esetben kiemelte az enyhe  $^{18}\text{F}$ -FDOPA aktivitás jelenlétét a daganat sebészi határa mentén<sup>27</sup>. A közelmúltban Chiaravalloti és munkatársai összefüggést találtak a  $^{18}\text{F}$ -FDOPA radiotracer felvétel, a daganat feltételezett kiújulása és a PET képalkotás késleltetése között. Eredményeik alapján elmondható, hogy a halmozás mértéke csökkent a sugárkezelés után eltelt hónapok számának emelkedésével, mely azt sugallja, hogy a sugárterápia utáni közvetlen magas radiotracer felvételt maga a kezelés is eredményezheti, ebből adódóan óvatosan szükséges vélekedni a  $^{18}\text{F}$ -FDOPA halmozásáról/alkalmazásáról abban az esetben, amikor a daganat kiújulása a klinikai kérdés<sup>67</sup>.

Végezetül a  $^{18}\text{F}$ -FDOPA egy aminosav-nyomjelző, amely az agy dopaminreceptorait célozza meg, ami magas halmozódást eredményez a striatumon belül. Ebből adódóan a striatum közelében elhelyezkedő daganatok esetén óvatosnak kell lenni, mivel az érintett terület elmoshatja a daganat határát, ami nehezítheti a kiterjedés megítélését. A daganat megkülönböztetése az egészséges szövetektől magába foglalja az eredmények kinetikus elemzését, továbbá a parciális volumen

effektusnak köszönhetően is némi pontatlanság lesz majd látható a daganathatár meghatározásában<sup>66</sup>.

## **7. A disszertáció új tudományos eredményei és azok klinikai alkalmazhatósága**

Az értekezésben bemutatott felméréseink eredményei számos olyan új eredményt tartalmaznak, melyek hasznosnak bizonyulnak a glioblastoma multiforme betegséggel küzdő betegek kezelési protokolljába illesztve. Az eredményeket az alábbiakban foglaltam össze:

- az MR képalkotás által validált, teljes reszekción átesett páciensek teljes túlélési ideje szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a rezidualis daganattal rendelkező páciensekéhez viszonyítva
- azon betegek esetén, akiknél az utánkövetéses vizsgálatok képanyagán recidívát állapítottunk meg, a recidíva a teljes sugárdózist kapott terület határain belül jelentkezett
- a 18F-FDOPA radiotracer aktivitás által definiált terület saját eredményeinkre való tekintettel az esetek túlnyomó többségében többletinformációt mutat a kontrasztanyagot T1 súlyozott MR felvételeken definiált GTV-hez képest
- az általunk alkalmazott képregisztrációs módszer lehetővé tette a 18F-FDOPA PET/CT és PET/MR felvételek közötti jelintenzitás standardizálását, ezáltal érdemi jelintenzitás csökkenés nem volt észlelhető annak ellenére, hogy a PET/CT és PET/MR között eltelt átlag idő 50 perc volt, mely a radiotracer felezési idejét figyelembe véve jelentős időmennyiség
- a 3D hybrid képalkotás hatásosabb, pontosabb a glioblastoma betegek kezelésében, nyomonkövetésében, továbbá a sugárterhelés is jelentősen kisebb

## 8. Összefoglalás, kutatási ajánlások

Az orvostudományra, benne a diagnosztikára folyamatos, ugrásszerű fejlődés volt jellemző az elmúlt évtizedek során. A tézisünk témájára fókuszálva a glioblastoma multiforme diagnosztikája és kezelési lehetőségei jelentős változáson estek át, mely változásokkal a kezelések még hatékonyabbá váltak. A jövőben új radiotracerek, új, még hatékonyabb gyógyszerek, kezelési protollok jelenhetnek meg, melyek a céltérfogatmeghatározást, a sebészi beavatkozás kiterjedésének meghatározását jelentősen befolyásolják, segítik.

A sebészi beavatkozások kiterjedésének meghatározására intraoperatív képalkotó berendezések beszerzése, alkalmazása lenne indokolt a minél kedvezőbb túlélési eredmények elérése érdekében. A sebészi beavatkozások kiterjedését számos szempont befolyásolhatja. Szem előtt tartva az orvosi képzést, az MR és a PET modalitások évről évre megújult technikákat hoznak a napi használatba. A korszerű technikák többek között a glioblastoma multiforme diagnosztikájára is pozitív hatást gyakorolhatnak, melyek jelentősen befolyásolják a sugárterápiát. Az aminosav alapú radiotracerek által jellemzett terület eltér a hagyományosan, MR képalkotás által definiált céltérfogattól. A nemzetközi és saját eredményeinkre alapozva a recidívák döntő többsége a PTV alá lokalizálódik, mely a dóziskiemelés gondolatát vetíti elő a jövőben.

## 9. Köszönetnyilvánítás

A disszertációban bemutatott módszerek, eredmények mögött egy folyamatosan fejlődő, minőségi betegellátást nyújtó, kiváló szakemberekből álló csapat áll, akik áldozatos munkája nélkül doktori értekezésem nem jöhetett volna létre. A személyi háttér mögött kiemelendő a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ intézménye, ahol az infrastrukturális háttér évtizedek óta lehetővé teszi a kiemelkedő eredmények kutatását, elérését, tudományos közlését.

A köszönetnyilvánításban azokat a személyeket szeretném külön megemlíteni, akik a legtöbbet segítették munkám során:

**Dr. Moizs Mariann Phd** – Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Főigazgató

**Dr. med habil Kovács Árpád** – Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkoradiológiai Klinika, klinika igazgató, témavezetőm

**Prof. Dr. Repa Imre** – Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, stratégiai vezető, társ-témavezetőm

**Dr. med habil Lakosi Ferenc** - Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ, Sugárterápiás Egység, egységvezető főorvos

**Prof. Dr. Bajzik Gábor Phd** – Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ, Képző Diagnosztikai Centrum, centrumvezető főorvos

**Dr. Tóth Zoltán** – Medicopus Nonprofit Kft., orvosszakmai vezető

**Dr. Kovács Péter Phd** - Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ, klinikai sugárfizikus

**Dr. Gulybán Ákos Phd** - Medical Physics Department, Institut Jules Bordet, Bruxelles, Belgium, klinikai sugárfizikus

**Petőné Dr. habil Csim Melinda** - Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Neveléstudományi Intézet, tudományos igazgatóhelyettes, egyetemi docens

**Szabó Katalin** – Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Kaposvári Képzési Központ Könyvtára – könyvtáros

A kollegális és infrastrukturális háttér után végezetül szeretném megköszönni családomnak, páromnak az állandó támogatást, bizalmat és hitet, amiben tanulmányaim során részesítettek.



## 10. Tudományos tevékenység

### 10.1. Az értekezés témájával összefüggő publikációk

#### 10.1.1. Folyóirat közlemények:

Lukács, G., Tóth, Z., Sipos, D., Csima, M., Hadjiev, J., Bajzik, G., Cselik, Z., Semjén, D., Repa, I., & Kovács, Á. (2018). Long-term follow-up results of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastoma multiforme patients. The importance of MRI information in survival: Single-center experience. *Ideggyógyászati szemle*, 71(3-04), 95–103. <https://doi.org/10.18071/isz.71.0095> IF:0,113

Sipos, D., Tóth, Z., Lukács, G., Bajzik, G., Hadjiev, J., Cselik, Z., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). F-DOPA-jelzett PET/CT-PET/MR alapú modern 3D besugárzástervezés glioblastoma multiformés (GBM-) betegek komplex kezelésében. Az első magyarországi tapasztalatok. *Ideggyógyászati szemle*, 72(5-6), 209–215. <https://doi.org/10.18071/isz.72.0209> IF:0,337

Sipos, D., László, Z., Tóth, Z., Kovács, P., Tollár, J., Gulybán, A., Lakosi, F., Repa, I., & Kovács, A. (2021). Additional Value of 18F-FDOPA Amino Acid Analog Radiotracer to Irradiation Planning Process of Patients With Glioblastoma Multiforme. *Frontiers in oncology*, 11, 699360. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.699360>. IF:6,244

#### 10.1.2. Előadások

Sipos, D., Kedves, A., Repa, I., & Kovács, Á. (2017). Glioblastoma multiforme - kezelési kimenet elemzése kaposvári beteganyagon. In Bódog F., Csiszár B., Hegyi D. & Pónusz R. (Eds.), *DKK17-Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban absztraktkötet* (p. 42). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Sipos, D., Tóth, Z., Lukács, G., Bajzik, G., Hadjiev, J., Cselik, Z., Repa, I., & Kovács, Á. (2018). 18F-DOPA jelzett PET/CT-PET/MR alapú 3D besugárzás tervezés glioblastoma multiformes (GBM) betegen. In Bódog F., Csiszár B. &

Pónusz R. (Eds.). *Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences: Book of Abstracts* (p. 15). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Sipos, D., Tóth, Z., Lukács, G., Bajzik, G., Hadjiev, J., Repa, I., Kovács, Á., & Moizis, M. (2018). 18F-FDOPA PET/MR Based Target Definition in the 3D Based Radiotherapy Treatment of Glioblastoma Multiform Patients: Early Results of a Single Institute Study. In *Tomorrow's radiology today* (SSC14-08). Radiological Society of North America.

Sipos, D., Tóth, Z., Lukács, G., Bajzik, G., Hadjiev, J., Cselik, Z., Repa, I., & Kovács, Á. (2018, September 27). 18F-DOPA jelzett PET/CT-PET/MR alapú modern 3D besugárzás tervezés glioblastoma multiformés (GBM) betegen. XXI. MRAE kongresszus, Hajdúszoboszló, Magyarország.  
[http://www.mrae.hu/docview.aspx?r\\_id=3833313730&web\\_id=&mode=1](http://www.mrae.hu/docview.aspx?r_id=3833313730&web_id=&mode=1)

Sipos, D., Tóth, Z., Lukács, G., Varga, V., Pandur, A., Repa, I., & Kovács, Á. (2018). The role of postoperative MRI in patients with Glioblastoma Multiforme. In Bódog F., Csiszár B., Hayden Z., Mészáros O., Sapolov A. & Pónusz R. (Eds.) *VII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2018 absztraktötet: Digitális, bővített kiadás* (p. 186). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Toth, Z., Fekeshazy, A., Mendly, J., Emri, M., Fajtai, D., Lukacs, G., Sipos, D., Cselik, Z., Bajzik, G., Hadjiev, J., Moizis, M., & Kovacs, A. (2019). Evaluation of 18-F DOPA PET and DWI MR based characteristics of brain tumors using PET/MR - initial experiences. *Journal of nuclear medicine*, 60(Suppl. 1), 397.  
[https://jnm.snmjournals.org/content/60/supplement\\_1/397](https://jnm.snmjournals.org/content/60/supplement_1/397)

Sipos, D., Tóth, Z., Lukács, G., Bajzik, G., Janaki, H., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). The additional value of PET amino-acid tracers at the irradiation process of CNS malignancies. In K. Čuček-Trifkovič & I. Mlakar (Eds.). *11. Študentska konferenca s področja zdravstvenih ved z mednarodno udeležbo* (pp. 344–347). Univerzitetna založba Univerze, Maribor.

Kovács, Á., Sipos, D., Tóth, Z., Lukács, G., Bajzik, G., Moizs, M., Cselik, Z., & Repa, I. (2019). F-DOPA-jelzett PET/CT-PET/MR alapú modern 3D besugárzástervezés gyakorlati alkalmazása glioblastoma multiformis betegek kezelésében - Intézeti tapasztalatok. *Magyar onkológia*, 63(Suppl.1), 39.

Sipos, D., Fábrián, J. K., Tóth, Z., Repa, I., & Kovács, Á. (2020). Correlation of F-DOPA PET uptake with histopathological findings of central nervous system malignancies. In *European Congress of Radiology (ECR 2020) (C-11684)*. European Society of Radiology.

### **10.1.3. Az értekezés témakörében elnyert nemzetközi és hazai díjak**

**2018 - Radiological Society of North America (RSNA) 2018** – Student travel award, Chicago, Illinois, Amerikai Egyesült Államok

**2018 – Új Nemzeti Kiválóság Program** – ösztöndíjas – Innovációs és Technológiai Minisztérium

**2018 – “Átütő Doktorandusz Tehetség”** - tehetséggöveti ösztöndíj – Pécsi Tudományegyetem

**2019 - Izinta-díj “A legjobb diagnosztikai prezentációért”** - Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXI. kongresszusa

**2019 – László János Doktorandusz Kutatói Ösztöndíj** – Pécsi Tudományegyetem

**2020 - Új Nemzeti Kiválóság Program** – ösztöndíjas – Innovációs és Technológiai Minisztérium

## **10.2. Az értekezés témájától független közlemények**

### **10.2.1. Az értekezéstől független publikációk**

Varga, V., Pónusz, R., Király, B., Raposa, L. B., Sipos, D., Szóts, B., & Koczka, V. (2017). Gyógyfürdő ellátások igénybevételi és finanszírozási mutatói Magyarországon. *Egészség-Akadémia*, 8(3), 137–146.

Kovács, Á., Sipos, D., Lukács, G., Tóth, Z., Vecsere, T., Kedves, A., Cselik, Z., Pandur, A. A., Bajzik, G., Repa, I., & Hadjiev, J. (2018). A PET/CT szerepe a

sugárkezelésre kerülő betegek N és M klinikai stagingjében, a terápia meghatározásában. *Orvosi hetilap*, 159(39), 1593–1601.

<http://doi.org/10.1556/650.2018.31207> IF:0,564

Sipos, D., Vandulek, C., Petőné Csima, M., Kedves, A., Pandur, A. A., Boncz, I., Betlehem, J., Repa, I., & Kovács, Á. (2018.) The Attrition and Migration Behaviour among Hungarian Radiographers. *Global journal of health science*, 10(1), 1-10.

<http://doi.org/10.5539/gjhs.v10n1p1>

Sipos, D., Varga, V., Pandur, A. A., Kedves, A., Petőné Csima, M., Cseh, S. Betlehem, J., Moizs, M., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). Radiológiai osztályon dolgozó szakdolgozók kiegészi szintje Magyarországon. *Orvosi hetilap*, 160(27), 1070-1077.

<http://doi.org/10.1556/650.2019.31442> IF:0,497

Bajzik, G., Tóth, A., Donkó, T., Kovács, P., Sipos, D., Pandur, A. A., Moizs, M., Hadjiev, J., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). A dóziscsökkentés lehetőségei CT-képzés során az iteratív képrekonstrukció alkalmazásával. *Orvosi hetilap*, 160(35), 1387–1394.

<http://doi.org/10.1556/650.2019.31480> IF:0,497

Sipos, D., Freihat, O., Pandur, A. A., Tollár, J., Kedves, A., Repa, I., Kovács, Á., & Petőné Csima, M. (2020). Possible predictors of burnout among radiographers in Hungary: demographic and workrelated characteristics. *Kontakt*, 22(4), 228–234.

<http://doi.org/10.32725/kont.2020.038>

Opposits, G., Aranyi, C., Glavák, C., Cselik, Z., Trón, L., Sipos, D., Hadjiev, J., Berényi, E., Repa, I. Emri, M., & Kovács, Á. (2020). OAR sparing 3D radiotherapy planning supported by fMRI brain mapping investigations. *Medical dosimetry*, 45(4), e1–e8.

<http://doi.org/10.1016/j.meddos.2020.04.003> IF:1:482

Freihat, O., Tóth, Z., Pinter, T., Kedves, A., Sipos, D., Cselik, Z., Repa, I., & Kovács, Á. (2020). Association Between Diffusion Weighted-Imaging (DWI) and Simultaneous 18F-FDG-PET/MRI Parameters with a Comparison of their Diagnostical Role in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *EJNMMI Research*, 1, 1-22.

<http://doi.org/10.21203/rs.3.rs-40989/v1>

Kedves, A., Tóth, Z., Emri, M., Fábrián, K., Sipos, D., Freihat, O., Tollár, J., Cselik, Z., Lakosi, F., Bajzik, G., Repa, I., & Kovács, Á. (2020). Predictive Value of Diffusion, Glucose Metabolism Parameters of PET/MR in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated With Chemoradiotherapy. *Frontiers in oncology*, 10, 1484. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01484>

Freihat, O., Pinter, T., Kedves, A., Sipos, D., Cselik, Z., Repa, I., & Kovács, Á. (2020). Diffusion-Weighted Imaging (DWI) derived from PET/MRI for lymph node assessment in patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *Cancer imaging*, 20(1), 56. <http://doi.org/10.1186/s40644-020-00334-x> IF:2,30

Sipos, D., Vandulek, C., Pandur, A. A., Kovács, P., Cseh, S., Kedves, A., Tollár, J., Kovács, Á., Repa, I., & Petőné Csima, M. (2020.) The effects of family and workplace on the burnout levels of radiographers working in oncology patient care. *Medical Imaging and Radiotherapy Journal*, 37(2), 5–12. <http://doi.org/10.47724/MIRTJ.2020.i02.a001>

Cselik, Z., Tóth, Z., Kedves, A., Sipos, D., Freihat, O., Vecsera, T., Lukács, G., Emri, M., Bajzik, G., Hadjiev, J., Repa, I., Moizs, M., & Kovács, Á. (2020). Predictive value of PET/CT based metabolic information in the modern 3D based radiotherapy treatment of head and neck cancer patients - single institute study. *Hellenic journal of nuclear medicine*, 23(3), 290–295. <https://doi.org/10.1967/s002449912207> IF:1,00

Varga, V., Elmer, D., Boncz, I., Sipos, D., Kajos, L. F., Sebestyén, A., & Molics, B. (2021). A térd- és lábszársérülések okozta országos epidemiológiai és egészségbiztosítási betegségteher Magyarországon. *Orvosi hetilap*, 162(Suppl 1), 54–60. <http://doi.org/10.1556/650.2021.32160>

Tollár, J., Nagy, F., Csutorás, B., Prontvai, N., Nagy, Z., Török, K., Blényesi, E., Vajda, Z., Farkas, D., Tóth, B. E., Repa, I., Moizs, M., Sipos, D., Kedves, A., Kovács, Á., & Hortobágyi, T. (2021). High Frequency and Intensity Rehabilitation in 641 Subacute Ischemic Stroke Patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 102(1), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.07.012>

Hortobágyi, T., Sipos, D., Borbély, G., Áfra, G., Reichardt-Varga, E., Sántha, G., Nieboer, W., Tamási, K., & Tollár, J. (2021). Detraining Slows and Maintenance Training Over 6 Years Halts Parkinsonian Symptoms-Progression. *Frontiers in neurology*, 12, 737726. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.737726>

Freihat, O., Tóth, Z., Pintér, T., Kedves, A., Sipos, D., Cselik, Z., Lippai, N., Repa, I., & Kovács, Á. (2021). Pre-treatment PET/MRI based FDG and DWI imaging parameters for predicting HPV status and tumor response to chemoradiotherapy in primary oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). *Oral oncology*, 116, 105239. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105239> IF:3,99

Cseh, S., Zorga, B., Sipos, D., Fináncz, J., & Csimá, M. (2021). Professional well-being of nurses in Southwest Hungarian hospitals. *Kontakt*, 23(2), 76–82. <http://doi.org/10.32725/kont.2021.016>

### **10.2.2. Az értekezéstől független előadások**

Varga, V., Sipos, D., Koczka, V., Boncz, I., Pónusz, R., & Molics, B. (2017). Gyógyfürdő és egyéb gyógyászati ellátások igénybevételi és finanszírozási mutatói. In Bódog F., Csiszár B., Hegyi D. & Pónusz R. (Eds.), *DKK17-Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban absztraktkötet* (p. 53). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Sipos, D., Vecsera, T., Kedves, A., Pandur, A., Lukács, G., Tóth, Z., Repa, I. & Kovács, Á. (2018). PET-CT képalkotás kiegészítő szerepe a stádiumbesorolásban. In Keresztes G. (Ed.). *Tavaszi Szél 2018 Konferencia. Nemzetközi Multidiszciplináris Konferencia* (p. 413). Doktoranduszok Országos Szövetsége.

Varga, V., Pónusz, R., Raposa, L. B., Sipos, D., Koczka, V., Boncz, I., & Molics, B. (2018). Use of spa extra services in Hungary. In Bódog F., Csiszár B., Hayden Z., Mészáros O., Sapolov A. & Pónusz R. (Eds.) *VII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2018 absztraktkötet* (p. 198). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Varga, V., Koczka, V., Sipos, D., Pónusz, R., Raposa, B., Boncz, I., & Molics, B. (2018). Comparison of utilization indicators of spa services between the Trandanubian regions, Hungary. In Bódog F., Csiszár B. & Pónusz R. (Eds.). *Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences: Book of Abstracts* (p. 68). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Csöndör, É., & Sipos, D. (2017). Orvosi laboratóriumi és képződiagnosztikai analitikus alapszak és szakindítás a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Kaposvári Képzési Központjában. In Betlehem J., Oláh A., & Pusztafalvi H. (Eds.) *Nemzetközi Egészségtudomány-történelmi Konferencia* (p. 25). Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar.

Sipos, D., Boncz, I., Betlehem, J., Petone, C. M., Vandulek, & Kovacs, A. (2017). The migration and attrition behaviour among Hungarian radiographers. *OMICS journal of radiology*, 6(4 Suppl.), 52. <http://doi.org/10.4172/2167-7964-C1-013>

Sipos, D., Boncz, I., Betlehem, J., Petone, C. M., Vandulek, C., Pandur, A., Kedves, A., Repa I., & Kovacs, A. (2017). Radiographer prospects in Hungary. *OMICS journal of radiology*, 6(4 Suppl.), 32. <http://doi.org/10.4172/2167-7964-C1-012>

Pandur, A., Bánfai, B., Schiszler, B., Sipos, D., Betlehem, J., & Radnai, B. (2017). A pulmonális embólia diagnosztizálásának költséghatékony lehetőségei a sürgősségi ellátásban. In Betlehem J., Radnai B., Deutsch K., Bánfai B., Pandur A., & Schiszler B. (Eds.). *XII. Pécsi Sürgősségi Napok: XII. Critical Care Days in Pécs: előadaskivonatok, absztraktok* (p. 28). Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar.

Pandur, A., Bánfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2017). Döntéshozatal a sürgősségi ellátásban - A pulmonális embolizáció diagnosztizálásának lehetőségei. In Bódog F., Csiszár B., Hegyi D. & Pónusz R. (Eds.), *DKK17-Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban absztraktötet* (p. 15). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Sipos, D. (2017). A magyar radiográfusok pályaelhagyási-, és migrációs magatartása. In Betlehem J., Oláh A., & Pusztafalvi H. (Eds.) *Nemzetközi Egészségtudomány-történeti Konferencia* (p. 66). Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar.

Sipos, D., Repa, I., & Kovács, Á. (2017). Radiográfusok Magyarországon. In Bódog F., Csiszár B., Hegyi D. & Pónusz R. (Eds.), *DKK17-Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban absztraktkötet* (p. 65). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Sipos, D., Vecsera, T., Kedves, A., Repa, I., & Kovács, Á. (2017). A PET/CT prediktív értéke a betegek TNM stádiumának pontosításában. In Bódog F., Csiszár B., Hegyi D. & Pónusz R. (Eds.), *DKK17-Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban absztraktkötet* (p. 48). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Sipos, D., Pandur, A., Kedves, A., Varga, V., Csimá, M., Repa, I., & Kovács, Á. (2018). Burnout vizsgálat eredményei a magyarországi radiológiai osztályok szakszemélyzete körében. In Bódog F., Csiszár B. & Pónusz R. (Eds.). *Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences: Book of Abstracts* (p. 64). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Sipos, D., Pandur, A., Kedves, A., Varga, V., Csimá, M., Repa, I., & Kovács, Á. (2018). Radiológiai osztályokon dolgozó személyzet kiegészi szintje. In XXI. MRAE kongresszus, Hajdúszoboszló, Magyarország.  
[http://www.mrae.hu/docview.aspx?r\\_id=3833313639&web\\_id=&mode=1](http://www.mrae.hu/docview.aspx?r_id=3833313639&web_id=&mode=1)

Pandur, A., Bánfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2018). Risk-stratification and age-adjusted D-dimer test: Are there satisfactory in acute pulmonary embolism?. *European heart journal*, 39(Suppl. 1), 139.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy564.P805>

Pandur, A., Bánfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2018). Döntéshozatal a sürgősségi ellátásban - A pulmonális embolizáció diagnosztizálásának lehetőségei. In Keresztes G. (Ed.). *Tavaszi Szél 2018*



*Konferencia. Nemzetközi Multidiszciplináris Konferencia* (p. 404). Doktoranduszok Országos Szövetsége.

David, S., Zoltán, T., Gábor, L., Veronika, V., Attila, P., Imre, R., & Árpád, K. (2018). Additional value of PET-CT in staging process. In Bódog F., Csiszár B., Hayden Z., Mészáros O., Sapolov A. & Pónusz R. (Eds.) *VII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2018 absztraktötet: Digitális, bővített kiadás* (p. 185). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Kedves, A., Vecsera, T., Sipos, D., Emri, M., Tóth, Z., Koczka, V., Kelemen, K., Hadijev, J., Repa, I., & Kovács, Á. (2018). PET/CT based target volume definition in the modern 3D based radiotherapy. In Bódog F., Csiszár B. & Pónusz R. (Eds.). *Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences: Book of Abstracts* (p. 24). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Varga, V., Koczka, V., Sipos, D., Csernák, G., Mazzag, K., Szóts, B., Kajos, L., Boncz, I., & Molics, B. (2019). A hazai gyógyfürdőintézmények kihasználtságának elemzése és dél-dunántúli intézmények betegelégedettségének pilot vizsgálata. In Molics B. (Ed.). *20 éves a pécsi gyógytornász képzés (1999-2019)* (p. 34). Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar.

Varga, V., Koczka, V., Sipos, D., Csernák, G., Mazzag, K., Szóts, B., Kajos, L., Boncz, I., & Molics, B. (2019). Examining the distribution of the three most common spa treatments between 2012 and 2016. In Csiszár B., & Bódog F. (Eds.). *Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences* (p. 55). Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat.

Pandur, A., Bánfai-Csonka, H., Bánfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2019). Acute pulmonary embolism in the prehospital emergency care. In European Emergency Medical Services Congress, EMS2019, Madrid, Spanyolország

Pandur, A., Bánfai-Csonka, H., Bánfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2019). Knowledge about basic life support and first aid in European

students. In European Emergency Medical Services Congress, EMS2019, Madrid, Spanyolország.

Pandur, A., Bánfai-Csonka, H., Bánfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2019). Risk-stratification and Age-Adjusted D-Dimer test on acute pulmonary embolism. In European Emergency Medical Services Congress, EMS2019, Madrid, Spanyolország.

Pandur, A., Martin, J., Bánfai-Csonka, H., Bánfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2019). Sepsis in the emergency care. In European Emergency Medical Services Congress, EMS2019, Madrid, Spanyolország.

Pandur, A., Bánfai, B., Sipos, D., Bánfai-Csonka, H., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2019). Risk stratification and age-adjusted d-dimer test. In K. Čuček-Trifkovič & I. Mlakar (Eds.). *11. Študentska konferenca s področja zdravstvenih ved z mednarodno udeležbo* (p. 28). Univerzitetna založba Univerze, Maribor.

Pandur, A., Sipos, D., Bánfai, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2019). Age-adjusted D-dimer and risk-stratification in acute pulmonary embolism for reduce the unnecessary CT imaging. *Insights into imaging*, 10(Suppl. 1), S341. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0713-y>

Sipos, D., Pandur, A., Kedves, A., Varga, V., Csima, M., Repa, I., Kovacs, A., Olah, A., & Betlehem, J. (2019). Stressors and burnout in the diagnostic medical departments. *BMC sports science medicine and rehabilitation*, 11(Suppl 1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13102-019-0119-7>

Sipos, D., Pandur, A., Kedves, A., Varga, V., Csima, M., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). Burnout level of personnel working in radiology departments in Hungary. *Insights into imaging*, 10(Suppl. 1), S193. <http://doi.org/10.1186/s13244-019-0713-y>

Sipos, D., Balogh, M., Kedves, A., Tóth, Z., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). Emésztő rendszeri FDG halmozások jelentősége hematológiai betegek PET/CT vizsgálata

során. In Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXI. kongresszusa, Hajdúszoboszló, Magyarország.

Sipos, D., Pandur, A. A., Kedves, A., Varga, V., Csima, M., Moizs, M., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). *Munkahelyi és családi sajátosságok hatása az asszisztensek kiégési szintjére*. In Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXI. kongresszusa, Hajdúszoboszló, Magyarország.

Sipos, D., Pandur, A., Kedves, A., Varga, V., Csima, M., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). Possible predictors of burnout among radiographers. *Népegészségügy*, 97(2), 239–240.

Kedves, A., Vecsera, T., Sipos, D., Emri, M., Tóth, Z., Koczka, V., Kelemen, K., Repa, I., & Kovacs, A. (2019). *18F-FDG PET/CT based target volume definition in the modern 3D Radiotherapy*. In ECR 2019. <http://doi.org/10.26044/ecr2019/C-0439>

Kedves, A., Tóth, Z., Emri, M., Sipos, D., Koczka, V., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). Predictive value of 18F-FDG PET/CT information in the modern 3D-based radiotherapy treatment of head and neck cancer patients. *Insights into imaging*, 10(Suppl. 1), S632. <http://doi.org/10.1186/s13244-019-0713-y>

Kedves, A., Tóth, Z., Emri, M., Sipos, D., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). *Biológiai nyirokcsomó céltérfogat meghatározás [18]F-FDG PET/CT alapú képanyagon 3D modern besugárzásban részesülő betegeknél*. In Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXI. kongresszusa, Hajdúszoboszló, Magyarország.

Kedves, A., Tóth, Z., Emri, M., Sipos, D., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). Assessment of biological target volume nodal based on [18]F-FDG PET/CT at patients treated with 3d modern radiotherapy. In K. Čuček-Trifkovič & I. Mlakar (Eds.). *11. Študentska konferenca s področja zdravstvenih ved z mednarodno udeležbo* (p. 19). Univerzitetna založba Univerze, Maribor.

Kedves, A., Tóth, Z., Pintér, T., Sánta, B., Cselik, Z., Koczka, V., Sipos, D., Freihat, O., Bajzik, G., Hadijev, J., Repa, I., Moizs, M., & Kovács, Á. (2019). 18F-FDG

PET/MR multiparametric measurement of head and neck cancer patients underwent modern 3D based radiotherapy - preliminary results. In A. Santos, M. Attard, M. Mada, & B. Ternena (Eds.). *Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine: Technologist abstract book* (p. 43). European Association of Nuclear Medicine. TEPS-80

Kedves, A., Tóth, Z., Pintér, T., Sánta, B., Cselik, Z., Koczka, V., Sipos, D., Freihat, O., Bajzik, G., Hadijev, J., Repa, I., Moizis, M., & Kovács, Á. (2019). 18F-FDG PET/MR multiparametric measurement of head and neck cancer patients underwent modern 3D based radiotherapy - preliminary results. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(Suppl. 1), S886–S887. <http://doi.org/10.1007/s00259-019-04486-2>

Kedves, A., Kövesdi, O., Tóth, Z., Sipos, D., Freihat, O., Cselik, Z., Moizis, M., Kovacs, A., & Repa, I. (2020). Predictive value of 18F-FDG PET/MR at head and neck cancer patient treated with chemoradiotherapy – methodology case study. In *European Congress of Radiology (ECR 2020)* (C-15037). European Society of Radiology. <http://doi.org/10.26044/ecr2020/C-15037>

Kedves, A., Emri, M., Fabian, K., Sipos, D., Freihat, O., Tollar, J., Cselik, Z., Bajzik, G., Repa, I., Kovacs, A., & Toth, Z. (2020). Predictive value of multiparametric PET/MR in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 47(Suppl 1), S310. <http://doi.org/10.1007/s00259-020-04988-4>

Pandur, A., Szeckler, G., Sipos, D., Schiszler, B., Toth, B., Priskin, G., Betlehem, J., & Radnai, B. (2020). Fluid management in acute burn injuries. *Intensive care medicine experimental*, 8(Suppl. 2.), 529. <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00354-8>

Jenei, T., Kövesdi, O. L., Petőné Csima, M., & Sipos, D. (2021). Radiographers working at emergency department are frontliners too: The COVID-19 pandemic effect on professionals burnout level. In Csiszár B., Hankó C., Kajos L. F., & Mező E. (Eds.). *Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences*

2021: *Book of Abstracts* (p. 46). Doctoral Student Association of the University of Pécs.

Kövesdi, L. O., Jenei, T., Petőné Csima, M., & Sipos, D. (2021). Occupational stress and COVID-19 by perspective of radiographers working at emergency departments. In In Csiszár B., Hankó C., Kajos L. F., & Mező E. (Eds.). *Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences 2021: Book of Abstracts* (p. 45). Doctoral Student Association of the University of Pécs.

## 11. Irodalomjegyzék

1. Walker, M. D., Alexander, E., Jr, Hunt, W. E., MacCarty, C. S., Mahaley, M. S., Jr, Mealey, J., Jr, Norrell, H. A., Owens, G., Ransohoff, J., Wilson, C. B., Gehan, E. A., & Strike, T. A. (1978). Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *Journal of neurosurgery*, 49(3), 333–343. <https://doi.org/10.3171/jns.1978.49.3.0333>
2. Walker, M. D., Green, S. B., Byar, D. P., Alexander, E., Jr, Batzdorf, U., Brooks, W. H., Hunt, W. E., MacCarty, C. S., Mahaley, M. S., Jr, Mealey, J., Jr, Owens, G., Ransohoff, J., 2nd, Robertson, J. T., Shapiro, W. R., Smith, K. R., Jr, Wilson, C. B., & Strike, T. A. (1980). Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *The New England journal of medicine*, 303(23), 1323–1329. <https://doi.org/10.1056/NEJM198012043032303>
3. Garnett, E. S., Firnau, G., & Nahmias, C. (1983). Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature*, 305(5930), 137–138. <https://doi.org/10.1038/305137a0>
4. Mihara, F., Numaguchi, Y., Rothman, M., Kristt, D., Fiandaca, M., & Swallow, L. (1995). Non-enhancing supratentorial malignant astrocytomas: MR features and possible mechanisms. *Radiation medicine*, 13(1), 11–17.
5. De Witte, O., Levivier, M., Violon, P., Salmon, I., Damhaut, P., Wikler, D., Jr, Hildebrand, J., Brotchi, J., & Goldman, S. (1996). Prognostic value positron emission tomography with [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery*, 39(3), 470–477. <https://doi.org/10.1097/00006123-199609000-00007>
6. Heiss, W. D., Wienhard, K., Wagner, R., Lanfermann, H., Thiel, A., Herholz, K., & Pietrzyk, U. (1996). F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 37(7), 1180–1182. Retrieved from <https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/37/7/1180.full.pdf>

7. Jansen, E. P., Dewit, L. G., van Herk, M., & Bartelink, H. (2000). Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *56*(2), 151–156. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00216-4](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00216-4)
8. Aydin, H., Sillenber, I., & von Lieven, H. (2001). Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, *177*(8), 424–431. <https://doi.org/10.1007/pl00002424>
9. Kunkel, P., Ulbricht, U., Bohlen, P., Brockmann, M. A., Fillbrandt, R., Stavrou, D., Westphal, M., & Lamszus, K. (2001). Inhibition of glioma angiogenesis and growth in vivo by systemic treatment with a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor receptor-2. *Cancer research*, *61*(18), 6624–6628. Retrieved from <https://cancerres.aacrjournals.org/content/61/18/6624.full-text.pdf>
10. Becherer, A., Karanikas, G., Szabó, M., Zettinig, G., Asenbaum, S., Marosi, C., Henk, C., Wunderbaldinger, P., Czech, T., Wadsak, W., & Kletter, K. (2003). Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F] fluorodopa and [11C] methionine. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *30*(11), 1561–1567. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1259-1>
11. Behin, A., Hoang-Xuan, K., Carpentier, A. F., & Delattre, J. Y. (2003). Primary brain tumours in adults. *Lancet (London, England)*, *361*(9354), 323–331. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12328-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12328-8)
12. Chakrabarti, I., Cockburn, M., Cozen, W., Wang, Y. P., & Preston-Martin, S. (2005). A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974-1999. *Cancer*, *104*(12), 2798–2806. <https://doi.org/10.1002/cncr.21539>
13. Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J.,

Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R. O., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, ... National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*, 352(10), 987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>

14. Wrensch, M., Fisher, J. L., Schwartzbaum, J. A., Bondy, M., Berger, M., & Aldape, K. D. (2005). The molecular epidemiology of gliomas in adults. *Neurosurgical focus*, 19(5), E5. <https://doi.org/10.3171/foc.2005.19.5.6>

15. Boda-Heggemann, J., Walter, C., Rahn, A., Wertz, H., Loeb, I., Lohr, F., & Wenz, F. (2006). Repositioning accuracy of two different mask systems-3D revisited: comparison using true 3D/3D matching with cone-beam CT. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 66(5), 1568–1575. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.054>

16. Catalaa, I., Henry, R., Dillon, W. P., Graves, E. E., McKnight, T. R., Lu, Y., Vigneron, D. B., & Nelson, S. J. (2006). Perfusion, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. *NMR in biomedicine*, 19(4), 463–475. <https://doi.org/10.1002/nbm.1059>

17. Ceysens, S., Van Laere, K., de Groot, T., Goffin, J., Bormans, G., & Mortelmans, L. (2006). [11C] methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 27(7), 1432–1437. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7977552/pdf/0090.pdf>

18. Cha, S., Yang, L., Johnson, G., Lai, A., Chen, M. H., Tihan, T., Wendland, M., & Dillon, W. P. (2006). Comparison of microvascular permeability measurements, K(trans), determined with conventional steady-state T1-weighted and first-pass T2\*-weighted MR imaging methods in gliomas and meningiomas. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 27(2), 409–417. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8148770/pdf/0601.pdf>



19. Chen, W., Silverman, D. H., Delaloye, S., Czernin, J., Kamdar, N., Pope, W., Satyamurthy, N., Schiepers, C., & Cloughesy, T. (2006). 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 47(6), 904–911. Retrieved from <https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/47/6/904.full.pdf>
20. Omuro, A. M., Leite, C. C., Mokhtari, K., & Delattre, J. Y. (2006). Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *The Lancet. Neurology*, 5(11), 937–948. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70597-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70597-X)
21. Schwartzbaum, J. A., Fisher, J. L., Aldape, K. D., & Wrensch, M. (2006). Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nature clinical practice. Neurology*, 2(9), 494–516. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0289>
22. Chang, E. L., Akyurek, S., Avalos, T., Rebuena, N., Spicer, C., Garcia, J., Famiglietti, R., Allen, P. K., Chao, K. S., Mahajan, A., Woo, S. Y., & Maor, M. H. (2007). Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 68(1), 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.009>
23. de Boüard, S., Herlin, P., Christensen, J. G., Lemoisson, E., Gauduchon, P., Raymond, E., & Guillamo, J. S. (2007). Antiangiogenic and anti-invasive effects of sunitinib on experimental human glioblastoma. *Neuro-oncology*, 9(4), 412–423. <https://doi.org/10.1215/15228517-2007-024>
24. Zonari, P., Baraldi, P., & Crisi, G. (2007). Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology*, 49(10), 795–803. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0253-x>

25. Weber, D. C., Zilli, T., Buchegger, F., Casanova, N., Haller, G., Rouzaud, M., Nouet, P., Dipasquale, G., Ratib, O., Zaidi, H., Veas, H., & Miralbell, R. (2008). [(18)F]Fluoroethyltyrosine- positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma. *Radiation oncology (London, England)*, 3, 44. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-3-44>
26. Corn, B. W., Wang, M., Fox, S., Michalski, J., Purdy, J., Simpson, J., Kresl, J., Curran, W. J., Jr, Diaz, A., Mehta, M., & Movsas, B. (2009). Health related quality of life and cognitive status in patients with glioblastoma multiforme receiving escalating doses of conformal three dimensional radiation on RTOG 98-03. *Journal of neuro-oncology*, 95(2), 247–257. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9923-3>
27. Ledezma, C. J., Chen, W., Sai, V., Freitas, B., Cloughesy, T., Czernin, J., & Pope, W. (2009). 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience. *European journal of radiology*, 71(2), 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.04.018>
28. Lee, I. H., Piert, M., Gomez-Hassan, D., Junck, L., Rogers, L., Hayman, J., Ten Haken, R. K., Lawrence, T. S., Cao, Y., & Tsien, C. (2009). Association of 11C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 73(2), 479–485. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.050>
29. Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A. A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C. J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., ... National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet. Oncology*, 10(5), 459–466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)

30. Amelio, D., Lorentini, S., Schwarz, M., & Amichetti, M. (2010). Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review on clinical and technical issues. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 97(3), 361–369. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.08.018>
31. Bohman, L. E., Swanson, K. R., Moore, J. L., Rockne, R., Mandigo, C., Hankinson, T., Assanah, M., Canoll, P., & Bruce, J. N. (2010). Magnetic resonance imaging characteristics of glioblastoma multiforme: implications for understanding glioma ontogeny. *Neurosurgery*, 67(5), 1319–1328. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181f556ab>
32. Engelhard, H. H., Villano, J. L., Porter, K. R., Stewart, A. K., Barua, M., Barker, F. G., & Newton, H. B. (2010). Clinical presentation, histology, and treatment in 430 patients with primary tumors of the spinal cord, spinal meninges, or cauda equina. *Journal of neurosurgery. Spine*, 13(1), 67–77. <https://doi.org/10.3171/2010.3.SPINE09430>
33. Fueger, B. J., Czernin, J., Cloughesy, T., Silverman, D. H., Geist, C. L., Walter, M. A., Schiepers, C., Nghiemphu, P., Lai, A., Phelps, M. E., & Chen, W. (2010). Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 51(10), 1532–1538. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.078592>
34. Minniti, G., Amelio, D., Amichetti, M., Salvati, M., Muni, R., Bozzao, A., Lanzetta, G., Scarpino, S., Arcella, A., & Enrici, R. M. (2010). Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 97(3), 377–381. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.08.020>

35. Grosu, A. L., Astner, S. T., Riedel, E., Nieder, C., Wiedenmann, N., Heinemann, F., Schwaiger, M., Molls, M., Wester, H. J., & Weber, W. A. (2011). An interindividual comparison of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *81*(4), 1049–1058. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.002>
36. Kang, Y., Choi, S. H., Kim, Y. J., Kim, K. G., Sohn, C. H., Kim, J. H., Yun, T. J., & Chang, K. H. (2011). Gliomas: Histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps with standard- or high-b-value diffusion-weighted MR imaging--correlation with tumor grade. *Radiology*, *261*(3), 882–890. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110686>
37. Niyazi, M., Geisler, J., Siefert, A., Schwarz, S. B., Ganswindt, U., Garny, S., Schnell, O., Suchorska, B., Kreth, F. W., Tonn, J. C., Bartenstein, P., la Fougère, C., & Belka, C. (2011). FET-PET for malignant glioma treatment planning. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *99*(1), 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.03.001>
38. Scheurer, M. E., Amirian, E. S., Davlin, S. L., Rice, T., Wrensch, M., & Bondy, M. L. (2011). Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies. *International journal of cancer*, *129*(9), 2290–2296. <https://doi.org/10.1002/ijc.25883>
39. Harris, R. J., Cloughesy, T. F., Pope, W. B., Nghiemphu, P. L., Lai, A., Zaw, T., Czernin, J., Phelps, M. E., Chen, W., & Ellingson, B. M. (2012). <sup>18</sup>F-FDOPA and <sup>18</sup>F-FLT positron emission tomography parametric response maps predict response in recurrent malignant gliomas treated with bevacizumab. *Neuro-oncology*, *14*(8), 1079–1089. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos141>
40. Malmström, A., Grønberg, B. H., Marosi, C., Stupp, R., Frappaz, D., Schultz, H., Abacioglu, U., Tavelin, B., Lhermitte, B., Hegi, M. E., Rosell, J., Henriksson, R., & Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG) (2012). Temozolomide

versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 13(9), 916–926. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70265-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70265-6)

41. Mongiardi, M. P. (2012). Angiogenesis and hypoxia in glioblastoma: a focus on cancer stem cells. *CNS & neurological disorders drug targets*, 11(7), 878–883. <https://doi.org/10.2174/1871527311201070878>

42. Nakada, M., Furuta, T., Hayashi, Y., Minamoto, T., & Hamada, J. (2012). The strategy for enhancing temozolomide against malignant glioma. *Frontiers in oncology*, 2, 98. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00098>

43. Sahm, F., Capper, D., Jeibmann, A., Habel, A., Paulus, W., Troost, D., & von Deimling, A. (2012). Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis. *Archives of neurology*, 69(4), 523–526. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2910>

44. Santra, A., Kumar, R., Sharma, P., Bal, C., Kumar, A., Julka, P. K., & Malhotra, A. (2012). F-18 FDG PET-CT in patients with recurrent glioma: comparison with contrast enhanced MRI. *European journal of radiology*, 81(3), 508–513. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.01.080>

45. Walter, F., Cloughesy, T., Walter, M. A., Lai, A., Nghiemphu, P., Wagle, N., Fueger, B., Satyamurthy, N., Phelps, M. E., & Czernin, J. (2012). Impact of 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 53(3), 393–398. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.095711>

46. Adams, H., Chaichana, K. L., Avedaño, J., Liu, B., Raza, S. M., & Quiñones-Hinojosa, A. (2013). Adult cerebellar glioblastoma: understanding survival and prognostic factors using a population-based database from 1973 to 2009. *World neurosurgery*, 80(6), e237–e243. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.02.010>

47. Babu, R., Sharma, R., Karikari, I. O., Owens, T. R., Friedman, A. H., & Adamson, C. (2013). Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 20(8), 1117–1121. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.12.006>
48. Götz, I., & Grosu, A. L. (2013). [(18)F]FET-PET Imaging for Treatment and Response Monitoring of Radiation Therapy in Malignant Glioma Patients - A Review. *Frontiers in oncology*, 3, 104. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00104>
49. Jeswani, S., Nuño, M., Folkerts, V., Mukherjee, D., Black, K. L., & Patil, C. G. (2013). Comparison of survival between cerebellar and supratentorial glioblastoma patients: surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *Neurosurgery*, 73(2), 240–246. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000430288.85680.37>
50. Lorentini, S., Amelio, D., Giri, M. G., Fellin, F., Meliado, G., Rizzotti, A., Amichetti, M., & Schwarz, M. (2013). IMRT or 3D-CRT in glioblastoma? A dosimetric criterion for patient selection. *Technology in cancer research & treatment*, 12(5), 411–420. <https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500341>
51. Lövey, J., Fedorcsák, I., Bajcsay, A., Sipos, L., Mangel, L., Kásler, M., & Bagó, A. (2013). Glioblastoma multiforme posztoperatív radio-kemoterápiájának eredményei. *Magyar onkológia*, 57(4), 232-239.
52. Nioche, C., Soret, M., Gontier, E., Lahutte, M., Dutertre, G., Dulou, R., Capelle, L., Guillevin, R., Foehrenbach, H., & Buvat, I. (2013). Evaluation of quantitative criteria for glioma grading with static and dynamic 18F-FDopa PET/CT. *Clinical nuclear medicine*, 38(2), 81–87. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318279fd5a>
53. Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Farah, P., Ondracek, A., Chen, Y., Wolinsky, Y., Stroup, N. E., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2013). CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology*, 15 Suppl 2(Suppl 2), ii1–ii56. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not151>

54. Pafundi, D. H., Laack, N. N., Youland, R. S., Parney, I. F., Lowe, V. J., Giannini, C., Kemp, B. J., Grams, M. P., Morris, J. M., Hoover, J. M., Hu, L. S., Sarkaria, J. N., & Brinkmann, D. H. (2013). Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro-oncology*, *15*(8), 1058–1067. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not002>
55. Rose, S., Fay, M., Thomas, P., Bourgeat, P., Dowson, N., Salvado, O., Gal, Y., Coulthard, A., & Crozier, S. (2013). Correlation of MRI-derived apparent diffusion coefficients in newly diagnosed gliomas with [18F]-fluoro-L-dopa PET: what are we really measuring with minimum ADC?. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *34*(4), 758–764. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3315>
56. Rosenfelder, N. A., Corsini, L., McNair, H., Pennert, K., Aitken, A., Lamb, C. M., Long, M., Clarke, E., Murcia, M., Schick, U., Burke, K., Ashley, S., Khoo, V., & Brada, M. (2013). Comparison of setup accuracy and intrafraction motion using stereotactic frame versus 3-point thermoplastic mask-based immobilization for fractionated cranial image guided radiation therapy. *Practical radiation oncology*, *3*(3), 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2012.06.004>
57. Youland, R. S., Kitange, G. J., Peterson, T. E., Pafundi, D. H., Ramiscal, J. A., Pokorny, J. L., Giannini, C., Laack, N. N., Parney, I. F., Lowe, V. J., Brinkmann, D. H., & Sarkaria, J. N. (2013). The role of LAT1 in (18)F-DOPA uptake in malignant gliomas. *Journal of neuro-oncology*, *111*(1), 11–18. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0986-1>
58. Bell, C., Pannek, K., Fay, M., Thomas, P., Bourgeat, P., Salvado, O., Gal, Y., Coulthard, A., Crozier, S., & Rose, S. (2014). Distance informed Track-Weighted Imaging (diTWI): a framework for sensitising streamline information to neuropathology. *NeuroImage*, *86*, 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.077>
59. Cho, I. H., Han, E. O., & Kim, S. T. (2014). Very different external radiation doses in patients undergoing PET/CT or PET/MRI scans and factors affecting

them. *Hellenic journal of nuclear medicine*, 17(1), 13–18.  
<https://doi.org/10.1967/s002449910113>

60. Dowson, N., Fay, M., Thomas, P., Jeffree, R., McDowall, R., Winter, C., & Rose, S. (2014). Contribution of FDOPA PET to radiotherapy planning for advanced glioma. *Journal of physics: Conference series*, 489(1), 012028.  
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/489/1/012028>

61. Karunanithi, S., Sharma, P., Kumar, A., Gupta, D. K., Khangembam, B. C., Ballal, S., Kumar, R., Kumar, R., & Bal, C. (2014). Can (18)F-FDOPA PET/CT predict survival in patients with suspected recurrent glioma? A prospective study. *European journal of radiology*, 83(1), 219–225.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.09.004>

62. Lizarraga, K. J., Allen-Auerbach, M., Czernin, J., DeSalles, A. A., Yong, W. H., Phelps, M. E., & Chen, W. (2014). (18)F-FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 55(1), 30–36. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.121418>

63. Niyazi, M., Jansen, N. L., Rottler, M., Ganswindt, U., & Belka, C. (2014). Recurrence pattern analysis after re-irradiation with bevacizumab in recurrent malignant glioma patients. *Radiation oncology (London, England)*, 9, 299.  
<https://doi.org/10.1186/s13014-014-0299-y>

64. Stupp, R., Hegi, M. E., Gorlia, T., Erridge, S. C., Perry, J., Hong, Y. K., Aldape, K. D., Lhermitte, B., Pietsch, T., Grujcic, D., Steinbach, J. P., Wick, W., Tarnawski, R., Nam, D. H., Hau, P., Weyerbrock, A., Taphoorn, M. J., Shen, C. C., Rao, N., Thurzo, L., ... CENTRIC study team (2014). Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 15(10), 1100–1108.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70379-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70379-1)



65. Barani, I. J., & Larson, D. A. (2015). Radiation therapy of glioblastoma. *Cancer treatment and research*, 163, 49–73. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-12048-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-12048-5_4)
66. Bell, C., Dowson, N., Puttick, S., Gal, Y., Thomas, P., Fay, M., Smith, J., & Rose, S. (2015). Increasing feasibility and utility of (18)F-FDOPA PET for the management of glioma. *Nuclear medicine and biology*, 42(10), 788–795. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.06.001>
67. Chiaravalloti, A., Fiorentini, A., Villani, V., Carapella, C., Pace, A., Di Pietro, B., Di Russo, C., Palumbo, B., Floris, R., & Schillaci, O. (2015). Factors affecting <sup>18</sup>F FDOPA standardized uptake value in patients with primary brain tumors after treatment. *Nuclear medicine and biology*, 42(4), 355–359. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.01.002>
68. Cicone, F., Minniti, G., Romano, A., Papa, A., Scaringi, C., Tavanti, F., Bozzao, A., Maurizi Enrici, R., & Scopinaro, F. (2015). Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 42(1), 103–111. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2886-4>
69. Scoccianti, S., Detti, B., Gadda, D., Greto, D., Furfaro, I., Meacci, F., Simontacchi, G., Di Brina, L., Bonomo, P., Giacomelli, I., Meattini, I., Mangoni, M., Cappelli, S., Cassani, S., Talamonti, C., Bordi, L., & Livi, L. (2015). Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: a radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 114(2), 230–238. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.016>
70. Brown, T. J., Brennan, M. C., Li, M., Church, E. W., Brandmeir, N. J., Rakszawski, K. L., Patel, A. S., Rizk, E. B., Suki, D., Sawaya, R., & Glantz, M. (2016). Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*, 2(11), 1460–1469. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1373>

71. Li, Y. M., Suki, D., Hess, K., & Sawaya, R. (2016). The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection *Journal of neurosurgery*, *124*(4), 977–988. <https://doi.org/10.3171/2015.5.JNS142087>
72. Niyazi, M., Brada, M., Chalmers, A. J., Combs, S. E., Erridge, S. C., Fiorentino, A., Grosu, A. L., Lagerwaard, F. J., Minniti, G., Mirimanoff, R. O., Ricardi, U., Short, S. C., Weber, D. C., & Belka, C. (2016). ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *118*(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.003>
73. Piroth, M. D., Galldiks, N., Pinkawa, M., Holy, R., Stoffels, G., Ermert, J., Mottaghy, F. M., Shah, N. J., Langen, K. J., & Eble, M. J. (2016). Relapse patterns after radiochemotherapy of glioblastoma with FET PET-guided boost irradiation and simulation to optimize radiation target volume. *Radiation oncology (London, England)*, *11*, 87. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0665-z>
74. Taunk, N. K., Moraes, F. Y., Escorcía, F. E., Mendez, L. C., Beal, K., & Marta, G. N. (2016). External beam re-irradiation, combination chemoradiotherapy, and particle therapy for the treatment of recurrent glioblastoma. *Expert review of anticancer therapy*, *16*(3), 347–358. <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1143364>
75. Wirsching, H. G., Galanis, E., & Weller, M. (2016). Glioblastoma. *Handbook of clinical neurology*, *134*, 381–397. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00023-2>
76. Beyer, T., Hacker, M., & Goh, V. (2017). PET/MRI-knocking on the doors of the rich and famous. *The British journal of radiology*, *90*(1077), 20170347. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170347>
77. Langen, K. J., Galldiks, N., Hattingen, E., & Shah, N. J. (2017). Advances in neuro-oncology imaging. *Nature reviews. Neurology*, *13*(5), 279–289. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.44>

78. Verger, A., & Langen, K. J. (2017). PET Imaging in Glioblastoma: Use in Clinical Practice. In S. De Vleeschouwer (Ed.), *Glioblastoma* (pp. 155-174). Codon Publications. <https://doi.org/10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch9>
79. Kazda, T., Pafundi, D. H., Kraling, A., Bradley, T., Lowe, V. J., Brinkmann, D. H., & Laack, N. N. (2018). Dosimetric impact of amino acid positron emission tomography imaging for target delineation in radiation treatment planning for high-grade gliomas. *Physics and imaging in radiation oncology*, *6*, 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2018.06.004>
80. Lai, M., Vassallo, I., Lanz, B., Poitry-Yamate, C., Hamou, M. F., Cudalbu, C., Gruetter, R., & Hegi, M. E. (2018). In vivo characterization of brain metabolism by <sup>1</sup>H MRS, <sup>13</sup>C MRS and <sup>18</sup>F FDG PET reveals significant glucose oxidation of invasively growing glioma cells. *International journal of cancer*, *143*(1), 127–138. <https://doi.org/10.1002/ijc.31299>
81. Lukács, G., Tóth, Z., Sipos, D., Csima, M., Hadjiev, J., Bajzik, G., Cselik, Z., Semjén, D., Repa, I., & Kovács, Á. (2018). Long-term follow-up results of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastoma multiforme patients. The importance of MRI information in survival: Single-center experience. *Ideggyógyászati szemle*, *71*(3-04), 95–103. <https://doi.org/10.18071/isz.71.0095>
82. Patel, C. B., Fazzari, E., Chakhoyan, A., Yao, J., Raymond, C., Nguyen, H., Manoukian, J., Nguyen, N., Pope, W., Cloughesy, T. F., Nghiemphu, P. L., Czernin, J., Lai, A., & Ellingson, B. M. (2018). 18F-FDOPA PET and MRI characteristics correlate with degree of malignancy and predict survival in treatment-naïve gliomas: a cross-sectional study. *Journal of neuro-oncology*, *139*(2), 399–409. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2877-6>
83. Tóth, Z., Lukács, G., Cselik, Z., Bajzik, G., Egyed, M., Vajda, Z., Borbély, K., Hadjiev, J., Gyarmati, T., Emri, M., Kovács, Á., & Repa, I. (2018). A PET/MR

képalkotás magyarországi klinikai alkalmazásának lehetőségei, első tapasztalatai. *Orvosi hetilap*, 159(34), 1375–1384. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31141>

84. Kosztyla, R., Raman, S., Moiseenko, V., Reinsberg, S. A., Toyota, B., & Nichol, A. (2019). Dose-painted volumetric modulated arc therapy of high-grade glioma using 3,4-dihydroxy-6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-phenylalanine positron emission tomography. *The British journal of radiology*, 92(1099), 20180901. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180901>

85. Kruser, T. J., Bosch, W. R., Badiyan, S. N., Bovi, J. A., Ghia, A. J., Kim, M. M., Solanki, A. A., Sachdev, S., Tsien, C., Wang, T., Mehta, M. P., & McMullen, K. P. (2019). NRG brain tumor specialists consensus guidelines for glioblastoma contouring. *Journal of neuro-oncology*, 143(1), 157–166. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03152-9>

86. Law, I., Albert, N. L., Arbizu, J., Boellaard, R., Drzezga, A., Galldiks, N., la Fougère, C., Langen, K. J., Lopci, E., Lowe, V., McConathy, J., Quick, H. H., Sattler, B., Schuster, D. M., Tonn, J. C., & Weller, M. (2019). Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [<sup>18</sup>F]FDG: version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(3), 540–557. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9>

87. Lundemann, M., Munck Af Rosenschöld, P., Muhic, A., Larsen, V. A., Poulsen, H. S., Engelholm, S. A., Andersen, F. L., Kjær, A., Larsson, H., Law, I., & Hansen, A. E. (2019). Feasibility of multi-parametric PET and MRI for prediction of tumour recurrence in patients with glioblastoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(3), 603–613. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4180-3>

88. Morsing, A., Hildebrandt, M. G., Vilstrup, M. H., Wallenius, S. E., Gerke, O., Petersen, H., Johansen, A., Andersen, T. L., & Høiland-Carlsen, P. F. (2019). Hybrid PET/MRI in major cancers: a scoping review. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(10), 2138–2151. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04402-8>

89. Sipos, D., Tóth, Z., Lukács, G., Bajzik, G., Hadjiev, J., Cselik, Z., Repa, I., & Kovács, Á. (2019). F-DOPA-jelzett PET/CT-PET/MR alapú modern 3D besugárzástervezés glioblastoma multiformis (GBM-) betegek komplex kezelésében. Az első magyarországi tapasztalatok. *Ideggyógyászati szemle*, 72(5-6), 209–215. <https://doi.org/10.18071/isz.72.0209>
90. Borbély, K., Garai, I., Baranyai, T., & Patkó, P. Z. (2020). PET-alapú mérések az onkológiában: PET/CT és PET/MR alkalmazások. *Magyar onkológia*, 64(2), 87–96.
91. Fraioli, F., Shankar, A., Hyare, H., Ferrazzoli, V., Militano, V., Samandouras, G., Mankad, K., Solda, F., Zaccagna, F., Mehdi, E., Lyasheva, M., Bomanji, J., & Novruzov, F. (2020). The use of multiparametric 18F-fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine PET/MRI in post-therapy assessment of patients with gliomas. *Nuclear medicine communications*, 41(6), 517–525. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001184>
92. Wen, P. Y., Weller, M., Lee, E. Q., Alexander, B. M., Barnholtz-Sloan, J. S., Barthel, F. P., Batchelor, T. T., Bindra, R. S., Chang, S. M., Chiocca, E. A., Cloughesy, T. F., DeGroot, J. F., Galanis, E., Gilbert, M. R., Hegi, M. E., Horbinski, C., Huang, R. Y., Lassman, A. B., Le Rhun, E., Lim, M., ... van den Bent, M. J. (2020). Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-oncology*, 22(8), 1073–1113. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa106>
93. Galldiks, N., Niyazi, M., Grosu, A. L., Kocher, M., Langen, K. J., Law, I., Minniti, G., Kim, M. M., Tsien, C., Dhermain, F., Soffietti, R., Mehta, M. P., Weller, M., & Tonn, J. C. (2021). Contribution of PET imaging to radiotherapy planning and monitoring in glioma patients - a report of the PET/RANO group. *Neuro-oncology*, 23(6), 881–893. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab013>
94. Parent, E. E., Johnson, D. R., Gleason, T., & Villanueva-Meyer, J. E. (2021). *Neuro-Oncology Practice* Clinical Debate: FDG PET to differentiate

glioblastoma recurrence from treatment-related changes. *Neuro-oncology practice*, 8(5), 518–525. <https://doi.org/10.1093/nop/npab027>

95. Sipos, D., László, Z., Tóth, Z., Kovács, P., Tollár, J., Gulybán, A., Lakosi, F., Repa, I., & Kovács, A. (2021). Additional Value of 18F-FDOPA Amino Acid Analog Radiotracer to Irradiation Planning Process of Patients With Glioblastoma Multiforme. *Frontiers in oncology*, 11, 699360. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.699360>.

96. Stegmayr, C., Stoffels, G., Filß, C., Heinzl, A., Lohmann, P., Willuweit, A., Ermert, J., Coenen, H. H., Mottaghy, F. M., Galldiks, N., & Langen, K. J. (2021). Current trends in the use of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([<sup>18</sup>F]FET) in neurooncology. *Nuclear medicine and biology*, 92, 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.02.006>

## 12. Mellékletek



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Klinikai Központ  
Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottsága

Sipos Dávid  
radiográfus PhD hallgató  
PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola  
PTE ETK Képző Diagnosticszaki Tanszék  
Somogy Megyei Kaposi Mór  
Egyetemi Oktatókórház Kaposvár  
Vizsgálatvezető

Pécs, 2021. február 19.

Tisztelt Vizsgálatvezető!

A PTE-KK Regionális és Intézményi Kutatás – Etikai Bizottság a **2021. február 19.-ei** ülésén megtárgyalta az **Ön által benyújtott** dokumentumokat:

**Témavezetők:** dr. Kovács Árpád tanszékvezető  
Prof. dr. Repa Imre stratégiai igazgató

**Cím:** A 18F-FDOPA kiegészítő szerepe a glioblastoma multiforme besugárzás tervezésben


**Sponzor:** saját kezdeményezésű retrospektív klinikai vizsgálat – a Kaposi Mór Kórház főigazgatója engedélyezte

**Mellékletek:** a vizsgálatvezető a következő dokumentumokat terjesztette be: (1.) tudományos és irodalmi háttér; (2.) célkitűzések, várható eredmények; (3.) munkaterv; (4.) adatvédelmi és (5.) titoktartási nyilatkozat; (6.) a PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola titkárnak támogató nyilatkozata; (7.) KM főigazgatói engedély;

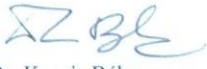
**Döntés:** a PTE KK RKEB a 2021. február 19.-ei ülésén a kialakult szakmai és etikai vélemény alapján **tudomásul vette** a klinikai vizsgálat protokoll szerinti kivitelezését. Egyúttal a Bizottság felkéri a tisztelt vizsgálatvezetőt, hogy a klinikai vizsgálatok állásáról **évente**, a vizsgálatok lezárása után pedig **összefoglaló jelentést** legyen szíves küldeni Bizottságunk részére.

Ügyiratszám: 8657 – PTE 2021.

Szívélyes üdvözlettel

  
Dr. Komoly Sámuel  
egyetemi tanár, a Bizottság elnöke



  
Dr. Kocsis Béla  
egyetemi docens, a Bizottság titkára



7. sz. melléklet

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT  
EREDETISÉGÉRŐL**

Alulírott

név: Sipos Dávid

születési név: Sipos Dávid

anyja neve: Pálinkás Timea

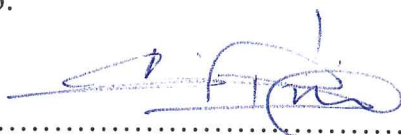
születési hely, idő: Nové Zámky, 1992.03.24.

„18F-FDOPA alapú sugártervezés a glioblastoma multiforme modern ellátásában”  
című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom az Egészségtudományi Doktori  
Iskola PR-6 Onkológia-Egészségtudomány, O-2-20 Multimodalitású képalkotó  
diagnosztikai rendszerek gyakorlati alkalmazása Programjához/témacsoportjához.

Témavezető(k) neve: Dr. Kovács Árpád témavezető, Dr. Repa Imre társtémavezető

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet  
- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam  
be,  
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,  
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,  
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,  
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az  
irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljeseek, az értekezés elkészítésénél hamis  
vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum: Kaposvár, 2022.03.16.



doktorjelölt aláírása



témavezető aláírása



társtémavezető aláírása