

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**18F-FDOPA alapú sugártervezés a glioblastoma multiforme modern
ellátásában**

Doktori Iskola vezetője: Dr. Bódis József, egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Kiss István, egyetemi tanár

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

Társtémavezető: Dr. Repa Imre, egyetemi tanár

Tézisfüzet

Sipos Dávid

Pécs, 2022

1. 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. Az átlag túlélési idő GBM betegséggel diagnosztizált és kezelt betegek esetén 12-15 hónap közé tehető, a betegség öt éves túlélése napjainkban sem éri el a 10%-ot.

A betegség kezelése komplex onkológiai feladat. 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.

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, továbbá T2 súlyozott MR felvételeket alkalmaznak CT fúzióval kombinálva. A legfrissebb kontúrozási, tumor definíciós ajánlásokat követve a reszekciós üreg is részét képezi a GTV volumennek.

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. 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. 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) plusz információt nyújt a tumorról. A CT és MR képalkotáson alapuló anatómiai információ limitált a PET képalkotás morfofmetabolikus információihoz viszonyítva, ugyanis a CT és MR elsősorban a struktúrális, anatómiai elváltozásokat képes megjeleníteni, szemben a PET képalkotás által nyújtott morfofmetabolikus 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 növeli a célterület kiterjesztését, a tumordefiníció és lokalizáció pontosságát.

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 alkalmazott aminosav analógú radiotracereknek, melyet manapság a KIR malignus elváltozásainál rendre alkalmaznak. Az említett radiotracer malignus sejtekben történő fokozott dúsulásáért többek között a tumorsejtek megnövekedett fehérjetranszportja a felelős.

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.

A PET/RANO csoport jelenlegi irányelvét tekintve, a KIR 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.

2. Célkitűzések

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 technikai minőségben, a legmodernebb elvek alkalmazása alapján történik.

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

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 a PET/CT, PET/MR alkalmazását az agy primer rosszindulatú daganatainak esetében, kivizsgálási, nyomonkövetési protokoll szerint

Célkitűzés III.

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

3. A disszertáció alapjául szolgáló közlemények bemutatása

3.1. Célkitűzés I.

A felmérés első fázisában nemzetközi és hazai eredményekre alapozva mutatjuk be, hogy a sebészi beavatkozás kiterjedése érdemben befolyásolni tudja a glioblastoma multiforme betegségben szenvedő betegek 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 beteganyagunk 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”** 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 beteganyagunk során.

3.1.1. 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 Helsinkai 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 felállítására érdekében. A reszekció mértékét a posztoperatív MR képalkotás alapján biopszia, részleges- vagy teljes reszekciónak határoztuk meg, amelyet radiológus és neuroonkológus külön igazolt (onkoteam). Adataink alapján a posztoperatív MR képalkotástól függetlenül nem történt reoperáció. A szövettani diagnózist (World Health Organization WHO, IV. grádusú asztrocitóma) neuropatológus igazolta. A glioblastoma 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 tumor a lézió kontraszthalmozó részeként került meghatározásra.

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 betegek egyéni jellemzőik alapján kerültek értékelésre, további műtéti beavatkozást, ismételt besugárzást, gammakés sugárbeszétet, másodvonalbeli kemoterápiát vagy önmagában támogató kezelést ajánlottak fel. Kizártuk felmérésünkben 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 χ -square teszt és long rank teszt.

3.1.2. 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.

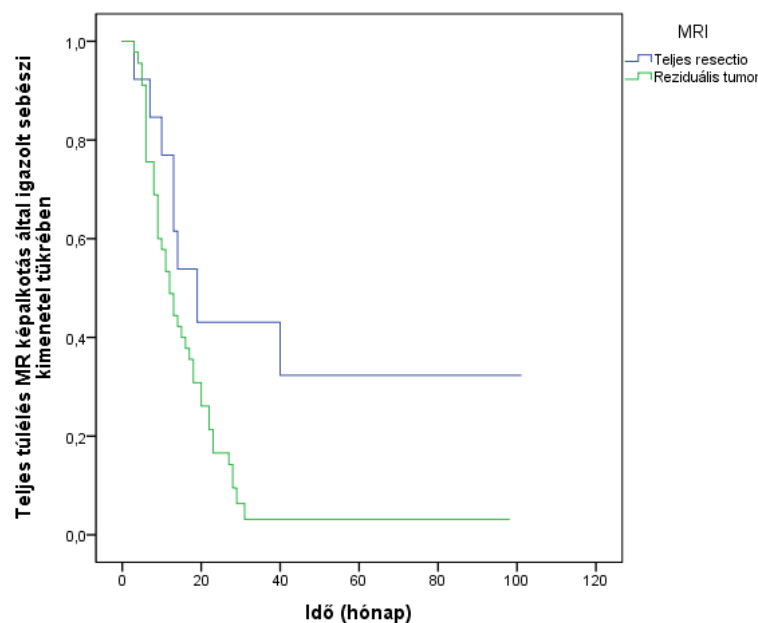
Az MR alapú tumorprogressziót a tumor méretének 25%-ot meghaladó SPD növekedést, vagy új elváltozás megjelenését határoztuk meg, míg a részleges válasz a tumor SPD 50%-os csökkenése jelentette. A felvételeken a teljes reszekciót (CR) és a stabil betegséget (SD) is meghatároztuk. SD-ként került definiálásra 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: χ^2 :1,474 p=0,225).

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: 23 hónap) az 50 év felettiekhez képest (n=50; medián túlélés>50 év: 13 hónap) szignifikánsan eltért (log rank: χ^2 :5163 p=0,023).

Vizsgálatunk kiemelt figyelmet fordított a túlélés, a műtét kimenetele (biopszia, részleges vagy teljes reszekció) és a műtét utáni MR képalkotás eredményei közötti összefüggésre. A műtét kiterjedése 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 hónap volt. A különböző sebészeti eljárások statisztikai szempontból nem eredményeztek szignifikáns különbséget a túlélésben (log rank $p=0,059$).

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).



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

3.1.3. Megbeszélés

Korábbi tanulmányok szerint a Stupp protokoll alkalmazása javítja a GBM-mel diagnosztizált betegek túlélését. Nemzetközileg is igazolt, 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 előrevetítheti a vonatkozó túlélési időt. Vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy a betegek hosszú távú túlélését befolyásolja az MR képalkotással igazolt teljes reszekció megléte. Amennyiben a posztoperatív MR reziduális daganatot jelez, ajánlatos megismételni a reszekciót, amennyiben nem áll fenn technikai akadály. A műtéti hatékonyság javítható intraoperatív MR berendezések telepítésével, azonban a technikai feltételek a világon kevés helyen léteznek, Magyarországon nincs biztosítva.

3.2. Célkitűzés II.

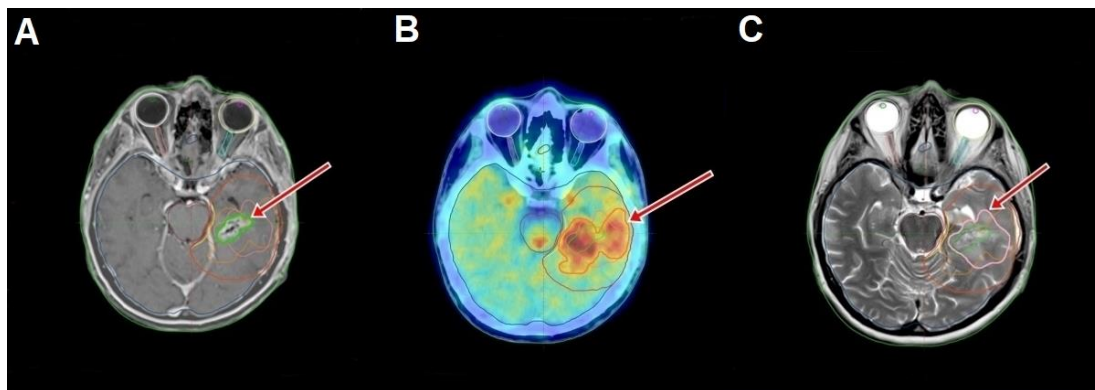
Felmérésünk második szakaszában 2017-ben, az Intézetünkben elindított kutatási program során célul tűztük ki a konvencionális MR által definiált GTV célterület és a 18F-FDOPA által definiált biológiai célterület (BTV) összehasonlítását, figyelembe véve az aktuális, érvényben lévő nemzetközi ajánlásokat a céltérfogatok megállapításánál. Közleményünk a **“F-DOPA-jelzett PET/CT-PET/MR alapú modern 3D besugárzástervezés glioblastoma multiformés (GBM-) betegek komplex kezelésében. Az első magyarországi tapasztalatok”** címet viselte. Hazánkban 2017 szeptemberétől elérhető a 18F-FDOPA aminosavtracer primer rosszindulatú agytumoros betegek PET-diagnosztikájában. Jelen tanulmányunk az első hazai 18F-FDOPA alapú PET/CT/MR fúzió alapuló 3D besugárzás tervezési metódusát mutatja be a Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központjában (korábban Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum).

3.2.1. 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}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.

3.2.2. 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-FDOPA képsorozatokat. Definiáltuk az F-FDOPA halmozó területet (BTV-FDOPA), a T1 kontrasztanyagot halmozó területet (GTV-T1KA), valamint a T2 oedemát lefedő területet (CTV-oedema).



2. ábra T1 súlyozású felvétel (A), ^{18}F -FDOPA PET/CT felvétel (B) és T2 súlyozású felvétel (C). Műtéti eltávolítás után T2 súlyozott axiális felvételeken inhomogénean 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, konfluáló F-DOPA halmozás detektálható, szabálytalan alakú, inhomogén denzitású, helyenként cystosus részeket is tartalmazó lágyszövetstruktúrának megfelelően (B felvétel).

3.2.3. Eredmények

1. táblázat BTV FDOPA, GTV T1KA, CTV T2 és BTV FDOPA - CTV T2 (egymást nem fedő agyi céltérfogati eltérés)
A mértékek cm³ mértékegységben kerültek megadásra.

Páciens	Tumor lokalizáció	BTV FDOPA	GTV T1KA	CTV T2	BTV FDOPA - CTV T2
1. eset	bal temporalis lebeny	30,9	13,2	27,7	10,3
2. eset	jobb temporalis lebeny	22,0	9,0	35,7	2,2
3. eset	bal frontalis lebeny	15,3	3,8	57,4	1

3.2.4. Megbeszélés

A magas technikai szintű 3D keresztmetszeti képalkotó modalitások nyújtotta információk és a célzott sugárterápiás technikák felhasználásával (IMRT, IGRT, SRT, SRSR) nagyobb lokális dózisokat érhetünk el a PTV területén, alacsonyabb toxicitással. A modern besugárzástervező és kontúrozó rendszerek lehetővé teszik a képfúziós és az automatikus szegmentálási eszközök használatát a jobb PTV és OAR definíció eléréséhez.

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.

3.3. 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 vizsgálatuk 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 jelintenzitás-különbségeket 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”** címet viselte.

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 volumen kiterjedésének 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.

3.3.1. Anyagés 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.

3.3.2. 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 MR, Erlangen, Deutschland) kerültek kivitelezésre 10 perccel a radiotracer intravénás beadását követően. 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 képfúziót 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. 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 disztigáló értékeknek. Egy 1 cm átmérűjű 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 lemérésre 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.

3.3.3. Alkalmazott statisztikai elemzés

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

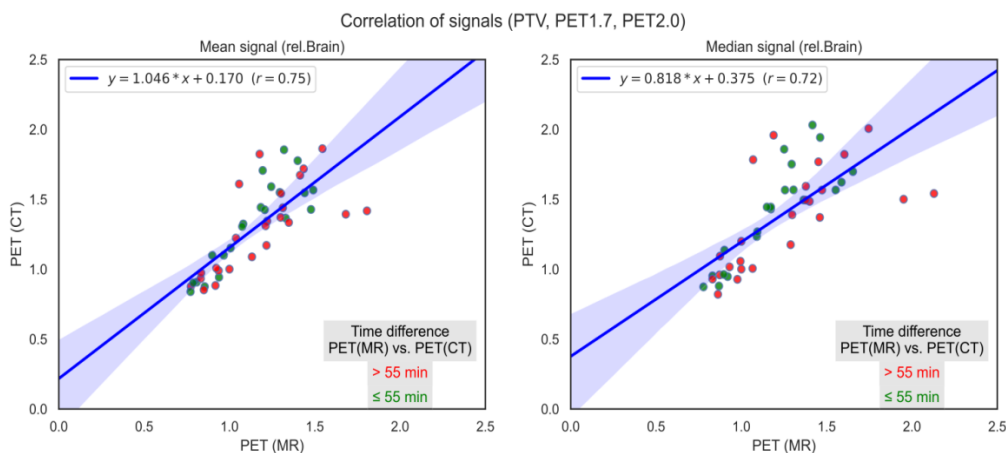
állapítani a GVT és a BTV 1,7 és BTV 2,0 terület között Python programozási szoftver segítségével. Mivel a Varian Eclipse 13.0 direkt módon nem tudja értelmezni a PET információt a PET/MR modalitásból a Medical Interactive Creative Environment (MICE Toolkit™, version 1.0.6, NONPI Medical AB, Stockholm, Sweden) programot használtuk annak meghatározására, hogy a PET/MR és PET/CT halmozási értékek azonosak-e a két modalitáson a PTV terület aktivitásának arányait vizsgálva.

3.3.4. Eredmények

Vizsgálatunk beválasztási kritériumainak 17 beteg felelt meg, mely mintában a férfiak felülreprezentáltak voltak (férfi n=12; nő n=5). A vizsgált csoport átlagéletkora 56,3 év (range 35-77 év) volt. Az esetek többségében biopsziás mintavétel volt kivitelezhető (n=11). A betegek teljes csoportjánál szövettanilag igazolt WHO grade IV. glioma igazolódott.

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.

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



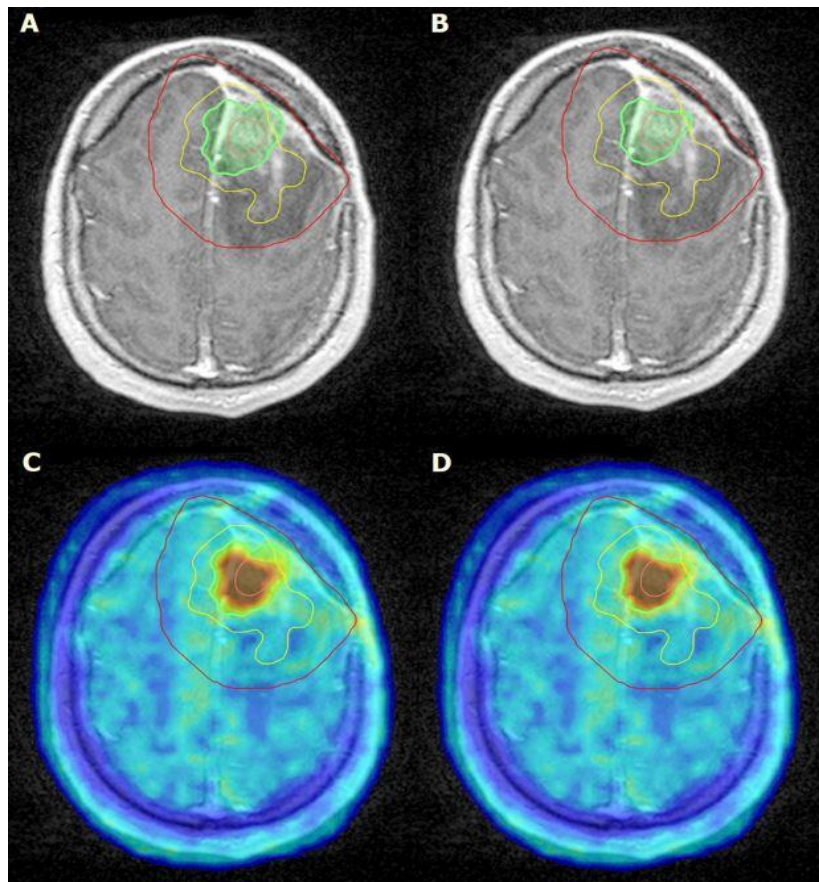
3. ábra A PET/CT és PET/MR jelintenzitások korrelációja a PTV, a 18F-FDOPA T/N 1.7 és a 18F-FDOPA T/N 2.0 térfogat tekintetében, ami a két felvétel közötti időkülönbséget jelzi

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 cm³ (range 6,1-183,6 cm³). A PET/MR és PET/CT felvételek között eltelt idő átlagosan 55,7 perc volt (range: 35-83 perc).

3.3.5. 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%).



4. ábra Bal frontális post-craniotomia állapot. Inhomogén, főleg központilag, mérsékelt kontrasztanyag halmozódás figyelhető meg a T1 súlyozott post-kontrasztos MRI felvételeken. A bal agyfélteke leasionját 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.

3.3.6. Megbeszélés

A BTV 1,7 volumen viszonylatában 58,8%; a BTV 2.0 volumen viszonylatában 45,7%-a a kapott területeknek került az MR képalkotás által meghatározott GTV területen kívülre. A recidívák a PTV alatt fordultak elő, amely terület a kezelés teljes dózisát kapta. Az utánkövetés során az MR vizsgálatokon megjelent betegek képanyagán recidívákat nem regisztráltunk a PTV területen kívül eső régiókban. Eredményeinket korlátozza, hogy bár relatív kevés eset állt rendelkezésünkre, ennek ellenére a 18F-FDOPA diagnosztikai többletértékét figyelembe kell venni a céltérfogatok meghatározásakor a betegellátás javítása, az eredmény optimalizálása, célzottabb terápiák biztosítása, túlélési idő hosszabbítása és gyógyulás érdekében.

4. Célkitűzéseink eredményeinek megbeszélése

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. 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. 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.

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 ^{18}F -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 ^{11}C -MET, ^{18}F -FET és a ^{18}F -FDOPA sorolnádó. A ^{11}C fizikai felezési ideje (20 perc) lényegesen alacsonyabb, mint a ^{18}F (109 perc) felezési ideje, többek között ezért nem használják széles körben a ^{11}C -MET-et a klinikai rutinban; kivételt képeznek azok az intézmények, melyek rendelkeznek saját ciklotronnal.

Mint radioaktívan jelölt dopamin prekursor, a ^{18}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 ^{18}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 ^{18}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 ^{18}F -

FDOPA felhasználható a kiújulás kimutatására, a grádus megítélésére, a túlélés előrejelzésére, a besugárzás tervezésére és az agyi áttétek kimutatására is.

Az aminosav alapú radiotracerok, például a 18F-FDOPA alkalmazása lehetővé teszi a tumor komponensek ábrázolását a T1CE MRI felvételek kontrasztanyag halmozásán túl.

Pafundi és munkatársai által végzett tanulmány összehasonlítja a 18F-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 tanulmány eredményire alapozva a SUV alapú sztereotaxiás mintavétel alkalmazása, továbbá a magas-grádusú területek meghatározása értékes információval szolgálhat a sugárkezelés boost területeinek meghatározásánál. 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 munkatársai 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 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 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. Chang és munkatársai 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.

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 nyolc beteget

felvételein. 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 dózisú BTV60Gy területet olyan régióként határozták meg, ahol érvényesült a $T/N > 2,0$ arány, míg az alacsony dózisú 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 dózisú kezelést (60Gy).

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

Dowson és mtsai. hat páciens esetén a kontrasztanyagot MR felvételekhez képest két napon belül 18F-FDOPA méréseket végeztek a GTV volumenek pontosabb meghatározása céljából. 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.

Kosztyla és munkatársai 10 páciens esetén vizsgálta a 18F-FDOPA információ alapuló dóziskiemelés hatását a rizikószervekre. Tanulmányuk eredményeként elmondható, hogy a dóziskiemelés lehetősége megvalósítható a környező rizikószervek dózisének növelése nélkül. A tanulmány továbbiakban taglalja, hogy az irodalmi adatokra támaszkodva a magas grádusú gliómák esetén az egyenletes dóziseszkáláció 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..

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 ToolkitTM 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 ToolkitTM 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 GTV 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 a vizsgált betegpopulációnkban 4 esetben került kiújulás a betegséget illetően. Regisztrálásra kerültek a primer 18F-FDOPA PET felvételek azon MRI felvételekkel, ahol a kiújulások jeletkeztek 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.

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 dóziskiemielés 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.

5. Limitációk a primer rosszindulatú agydaganatos betegek kemoradioterápiás kezelése során

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 multiformes betegek megközelítőleg 90%-nál recidíva jelentkeznek, 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 legfejlettebb, legpontosabb 3D képalkotó technika, amely meghaladja a tumor határainak definiálását azon túl, amit a hagyományos MR felvételeken láthatóvá lehet tenni. Az esetszám növelésével lehet megerősíteni, bizonyítani azt, hogy a PET alapú sugárterápia tervezés szuperior a hagyományosan használt sugárterápia tervezéshez képest, legyen az akár primer glioma, akár recidíva.

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 gliómák 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 engedélyezték a 18F-FET radiotracer az agydaganatok diagnosztikájában. A 18F-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 18F-FDOPA halmozásra. Ledezma és munkatársai felmérésük részeként több esetben kiemelte az enyhe 18F-FDOPA aktivitás jelenlétét a daganat sebési határa mentén. A közelmúltban Chiaravalloti és munkatársai összefüggést találtak a 18F-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 18F-FDOPA halmozásáról/alkalmazásáról abban az esetben, amikor a daganat kiújulása a klinikai kérdés.

Végezetül a 18F-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 óvatossá 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.

6. A disszertáció új tudományos eredményei és azok klinikai alkalmazhatósága

A vizsgálatunk 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 rezekción 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 többlet információt mutat a kontrasztanyagot T1 súlyozott MR felvételeken definiált GTV területeken
- 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 vizsgálatok sugárterhelése is jelentősen kisebb

7. 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 képalkotást, 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 céltérfogatoktól. A nemzetközi és saját eredményeinkre alapozva a recidívák döntő többsége a PTV alá lokalizálódik, mely a dóziskiemelés gondolatát vetíti elő a jövőben.

8. Tudományos tevékenység

8.1.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**

8.2.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., & Moizs, 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

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., Moizs, 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

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 multiformés betegek kezelésében - Intézeti tapasztalatok. *Magyar onkológia*, 63(Suppl.1), 39.

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

8.3. Az értékelés 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

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 közzését.

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, társtémavezetőm

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 Csima 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.