

**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA
PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR**

**DOKTORI ISKOLA VEZETŐJE:
PROF DR JÓZSEF BÓDIS**

KEDVES ANDRÁS GYULA

**PRECÍZIÓS, MULTIMODÁLIS KÉPALKOTÁST IGÉNYLŐ NAGY DÓZISÚ
SUGÁRTERÁPIÁS ELJÁRÁSOK**

DOKTORI – PHD – TÉZIS

**PROGRAM-6 ONKOLÓGIA – EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
PROGRAMVEZETŐ: PROF DR KISS ISTVÁN
ALPROGRAM-6/2: DIAGNOSZTIKAI KÉPALKOTÁS
ALPROGRAM VEZETŐ: PROF DR BOGNER PÉTER**

**TÉMAVEZETŐK:
DR HABIL KOVÁCS ÁRPÁD
DR HABIL LAKOSI FERENC**



PÉCS, 2022

Bevezetés

Méhnyakrák

A méhnyakrák az egyik leggyakoribb női rákos megbetegedés világszerte, az összes női daganatos megbetegedés 6%-át teszi ki. A nőgyógyászati szűrés széles körű elterjedésével a méhnyakrák előfordulási gyakorisága csökkenő tendenciát mutat. 10 évvel ezelőtt a méhnyakrák a harmadik leggyakoribb rákbetegség volt a nők körében világszerte. Azonban 42, alacsony erőforrásokkal rendelkező országban ez volt a leggyakoribb rák a nők körében. A méhnyakrák a negyedik leggyakrabban diagnosztizált daganatos megbetegedés, és a negyedik vezető daganatos halálok a nők körében, 2020-ban a becslések szerint 604 000 új eset és 342 000 halálozás történt világszerte. A GLOBOCAN 2008-as becslései szerint körülbelül 530 000 méhnyakrákos eset volt és 275 000 haláleset világszerte, és az incidenciák 85 százaléka a fejlődő országokhoz köthetőek. Ezzel szemben Nyugat-Európában és Észak-Amerikában is csökken a becsült új megbetegedések és halálozások száma.

Bár 1999 és 2003 között a méhnyakrák okozta halálozás Magyarországon évente 35 esettel csökkent, az Országos Onkológiai Intézet 2005-ben közzétett átfogó tanulmánya szerint a betegség előfordulása 2001-2004-ben évi 5051 újonnan regisztrált beteggel még mindig a nyolcadik a sorban. A Nemzeti Rákregiszter szerint 2018-ban 408-an haltak meg méhnyakrákban.

A betegség lefolyása a diagnózist követően jelentős hatással van a prognózisra. A jelenlegi halálozási arány lényegesen magasabb a kellenél, mivel ezeknek az eseteknek a túlnyomó többségét (több mint 90%-át) korán lehet, és fel kell ismerni Pap-kenet használatával.

A Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (International Agency for Research on Cancer Monographs) által I. kategóriájú rákkeltőként elismert 12 onkogén forma miatt a humán papillomavírus (HPV) is oka lehet a méhnyakráknak. Némely szexuális úton terjedő betegség (HIV és Chlamydia trachomatis), a dohányzás, a születek magasabb száma és az orális fogamzásgátlók hosszú távú alkalmazása szintén nevesíthető faktorok.

A FIGO IA, IB és IIA stádiumú méhnyakrákok hagyományosan korai, míg a FIGO IIB, IIIA, IIIB, IVA és IVB stádiumú méhnyakrákok hagyományosan előrehaladott betegségnek tekinthetőek. Ez jó megközelítést jelent a különböző prognosztikai csoportok kialakításakor és különböző grádusokra vonatkozó egységes kezelési tervek előkészítésekor és végrehajtása során.

Ezzel összefügg a méhnyakrák komplex kezelésének első lépéseként végzett műtéti kezelés; a korai stádiumú méhnyakrák kezelésében továbbra is a műtét a preferált

kezelési mód, az előrehaladott betegség komplex onkológiai kezelése pedig külső besugárzás és brachyterápia kombinációja egyidejű kemoterápiával történik. A méhnyakrák továbbra is nagy tudományos érdeklődésnek örvend.

Fej-nyakrák

A fej-nyaki daganatok a rákos megbetegedések változatos csoportja, amelyek fizikailag hasonlóak, de genezisüket, szövettani, diagnosztikai módszereket, valamint terápiás lehetőségeket tekintve változatosak. A laphámsejtes karcinómák az összes fej-nyakrák 91%-át, a szarkómák 2%-át, az adenokarcinómák, melanómák és a nem meghatározott daganatok a fennmaradó 7%-ot teszik ki. A fej és nyak laphámsejtes karcinóma (HNSCC) magában foglalja az ajak-, szájüreg-, hypopharynx-, oropharynx-, nasopharynx- és gégerákot. A legtöbb fej- és nyakrák ismert rizikófaktora az alkohol- és a dohányzás, és a statisztika alapján az előfordulási arány magasabb azokon a területeken, ahol magas az alkohol- és cigarettafogyasztás.

2017-ben a Global Burden of Disease becslése szerint 890 000 új fej-nyaki rákot (HNC) diagnosztizáltak a világon, ami az összes rák 5,3 százalékát teszi ki. A legfrissebb epidemiológiai tanulmányok szerint a HNC-k évente 507 000 halálesetért felelősek. A Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (IARC) állítása szerint 2018-ban összesen 70 454 új daganatos megbetegedést regisztráltak Magyarországon, és az összes új daganatos megbetegedések 6772-ét (9,6%) a HNC tette ki. Magyarországon a szív- és érrendszeri megbetegedések mögött a rosszindulatú daganatok csoportja volt a második legnagyobb halálok, 33 010 halálesettel.

A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai szerint az 1970-es években drámaian megnőtt a fej-nyaki daganatok halálozási aránya. Az ilyen daganatokkal diagnosztizált emberek száma megháromszorozódott, halálozási arányuk pedig közel négyeszeresére nőtt.

Napjainkban számos kutatás foglalkozik a fej-nyaki daganatos megbetegedések vizsgálatával hazánkban.

Kutatás 1

Céltérfogat lefedettség valószínűsége („Coverage probability based”) alapuló szimultán integrált nyirokcsomó boost technika lokálisan előrehaladott méhnyakrák esetén: 2 éves eredmények

Bevezetés

Mára kiemelkedő kezelési eredményeket értek el a lokálisan előrehaladott méhnyakrákos (LACC) betegek, akiket egyidejű kemoradioterápiával (CCRT) és

képezérelt adaptív brachyterápiával (IGABT) kezelnek. Míg a lokális kontroll eléri a 86-97%-ot az IGABT-vel, addig a nyirokcsomó és távoli áttétek (DF) a kezelés sikertelenségének domináns okaivá válnak, ami rossz általános túléléshez (OS) vezet, különösen a nyirokcsomó áttétek (N+) esetén.

Az EMBRACE vizsgálatban (International Magnetic resonance imaging-guided BRachytherapy in CERvical cancer) a teljes nyirokcsomó elégtelenség (NF) 11%, ebből 7% és 16% volt az N- és N+ betegekénél. Az NF-ek 40%-a az elektív céltérfogaton belül helyezkedett el (ebből 39%-a a paraaortikus nyirokcsomóban (PAN)), 35%-a pedig a nodális boost volumenben. Az actuarial 3 és 5 éves nyirokcsomói kontroll aránya 87% (92% (N-) vs. 82% (N+)), illetve 86% volt. A retroEMBRACE tanulmány 13%-os kismedencei elégtelenségről és 6%-os kismedencei NF rátáról számolt be. Egy közelmúltban megjelent tanulmány pedig 21%-os NF-arányt mutatott 3 évre, 69%-os teljes túléléssel (OS) 60 Gy szimultán integrált nodal boost (SIB-N) mellett komoly morbiditás nélkül.

Az EMBRACE II tanulmány bevezette a Coverage Probability (CovP) alapú szimultán integrált nyirokcsomónövelés (SIB-N) koncepciót, amely lehetővé teszi a rugalmasabb tervezési célt a nyirokcsomói tervezési céltérfogat szélén (PTV-N, az előírt dózis 90%-a), teljes dózissal, a nyirokcsomói bruttó tumortérfogaton belüli „hot spotok”-ban (GTV-N), ahol regresszió várható. Az ellenőrzött aluldozírozás célja a PTV-N peremén: a célzott dózisémelés a központban és a nagy dózisos csökkentése a szomszédos rizikószervekre (OAR), miközben maximalizálhatjuk a nyirokcsomói kontrollt. Ezek a dozimetriai előnyök azonban olyan lokalizációs tévedések potenciális kockázatával járnak, mint például a belső nyirokcsomók mozgása vagy a helymeghatározási hibák. Ramlov et al. kimutatták, hogy a lokalizációs tévedéseknek csak enyhe dozimetriai hatása van a kismedencei CovP-SIB-N esetében, de a PAN SIB-N esetében kevés eredménnyt mutattak be. Ezenkívül a CovP SIB-N klinikai kimenetelére és a nyirokcsomó térfogat változásaira vonatkozó publikált eredmények nagyon korlátozottak LACC-betegekénél.

Ezen az alapon nyugszik a retrospektív elemzésünk, amelynek célja (1) a CovP SIB-N-nel érintett nyirokcsomók CBCT-ellenőrzése (2) a nyirokcsomó regresszió az EBRT során és (3) a 2 éves klinikai kimenetel bemutatása.

Anyagok és módszer

Beteganyag

2016 januárja és 2020 novembere között hatvanöt biopsziával igazolt LACC-beteg definitív RT±CT-vel, majd IGABT-vel – köztük 33 nyirokcsomói betegségben szenvedő beteg – került kezelésre. Nagy méretű nyirokcsomó(k) hiányában és/vagy az elsődleges vagy mozgó szervek (hólyag, végbél) nagyon közeli közelében a CovP-SIB-N volt a választandó kezelés, ami 29 betegnél történt meg. Három beteg rendkívül korai (< 6 hét) szokatlan, távoli progressziót mutatott (szubkután, peritoneális, máj), ezért

kizárásra kerültek a vizsgálatból. Az elemzést 26 LACC-beteg adatainak felhasználásával végeztük, akiknek CovP-SIB-N technikával, heti ciszplatinnal (40 mg/m²), majd IGABT-vel történt a kezelése.

A staging a Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) alapján nőgyógyászati vizsgálatból, mellkasi-hasi vizsgálatból és 3T hasi-medencei mágneses rezonancia képalkotásból (MRI) (Biograph mMR, Siemens Healthcare GmbH., Erlangen, Németország) állt. Betegek teljes test szkennjét 18F-fluor-dezoxiglükóz pozitronemissziós tomográfia-számítógépes tomográfiával végezték el (18FDG PET-CT, Biograph 64, Siemens Healthcare GmbH., Erlangen, Németország). Cisztoszκόpia vagy rektoszκόpia került kivitelezésre, ha szervi infiltráció gyanúja merült fel.

A nyirokcsomókat az EMBRACE II kritériumai szerint patológiásnak tekintették: FDG-PET pozitív vagy rövid átmérő >1 cm CT-n vagy MRI-n és/vagy rövid átmérő 0,5 és 1,0 cm közötti MRI-n patológiás morfológiával (szabálytalan határ, nagy jelintenzitás és/vagy kerek forma).

A kontúrozás és a tervezés a regionális besugárzásra vonatkozó EMBRACE II protokoll szerint történt. Röviden összefoglalva: CT- és MRI-vizsgálatokat végeztünk telt és üres hólyag állapotában a mozgásminták értékelésére és a belső céltérfogat (ITV) létrehozására. Az összes szkennelést az Eclipse Treatment Planning System rendszerben (Eclipse v13, Varian, Palo Alto, CA, USA) regisztráltuk. A patológiás nyirokcsomókat MRI-n és CT-n kontúroztuk (GTV-N), majd fúzió után, CTV-N-t (klinikai céltérfogat) határoztunk meg. Az elektív céltérfogat (CTV-E) kismedencei nyirokcsomókat is tartalmazott az aorta bifurkációjáig. Ha több mint 2 patológiás csomót detektáltunk, vagy ha nyirokcsomók a tipikus csipőereken vagy magasabban helyezkedtek el, a PAN-t a veseerek szintjéig szisztematikusan bevontuk. Egy 45 Gy-es ITV-t (ITV45) – beleértve a CTV-E-t és a CTV-N-t – fuzionált képekből származó információk felhasználásával hoztuk létre. A PTV45 (PTV 45 Gy) és a PTV-Nx az ITV45 és a CTV-N körüli 5 mm-es izotróp margóval készült.

A kezelés tervezése két 6 MV térfogati ívterápiás sugárzásból állt (TrueBeam 2.5, Palo Alto, CA, USA). Az előírt dózisokra vonatkozóan az elektív és SIB-N térfogatok tervezési céljai következők voltak: PTV45: V42.75 Gy >98%, CTV-N és PTV-N: D98≥90%, CTV-N D98≥100% és CTV-N D50≥102%, amely a kismedencei nyirokcsomók esetében 55 Gy/25 fx, míg a távolabbi nyirokcsomók esetében pedig 57,5 Gy/25 fx volt. A kezelés ellenőrzése napi CBCT-ből állt, csontanatómiai egyezéssel, beleértve a PAN SIB-N kiterjesztett CBCT-t.

A megnövelt nyirokcsomókat minden egyes CBCT-n (GTV-NCBCT) kontúroztuk, és a PTV-N lefedettségre való tekintettel értékeltük. A céllefedettséget úgy határoztuk meg, hogy az egyes nyirokcsomók lehatárolásait összehasonlítottuk a releváns PTV-N-nel. Azoknál a betegeknél, akiknél a lefedettség nem volt megfelelő,

az összesített D98%, D50%-ot az egyes DVH-paraméterek átlagaként számítottuk ki egy adott beteg összes CBCT-kontúrjára vonatkozóan.

A nagy dóziszú (HDR) BT ütemterv 2-4 frakciót tartalmazott egy vagy két ülésben. Az intersticiális tűk bevezetése előtt, és olyan távoli parametriális terjedés esetén, ahol a céllefedettség akár párhuzamos tüvel is veszélyeztetett lett volna, „external beam sequential boost”-ot adtunk a primer daganatra 60 Gy-ig. Ezeket a betegeket újra terveztük üres- és telt hólyaggal, és a céltérfogat az adaptált magas kockázatú CTV volt. Így a primer tumorra két frakcionálási sémát alkalmaztunk: 60 Gy+2x7 Gy HDRBT (n=5) vagy 45 Gy+4x7 Gy (n=21). A cél és az OAR meghatározása, valamint az IGABT dózis profilja a International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 89-en alapult.

A betegeket az 1. évben háromhavonta, a második és harmadik évben évente kétszer, ezt követően évente egyszer nőgyógyászati vizsgálat követte. A betegek három hónapos utánkövetésekor MRI-t is, és ahol lehetséges volt, PET-CT-t végeztek, majd megismételték, ha relapszus gyanúja merült fel. Amennyiben a beteg \geq Grade (Gr.) 3 besorolású volt (tekintve a retrospektív jelleget), mind az akut hematológiai (HT)/vesetoxicitást, mind a késői gasztrointesztinális (GI) és a genito-vizelet (GU) toxicitást a mellékhatások közös terminológiai kritériumai (CTCAE 4.0) alapján kerültek pontozásra, és dokumentálásra.

A komplett klinikai remissziót aszerint definiáltuk, hogy a kezelés befejezése után 3 hónappal mutatkozott-e betegség. A 2 éves crude és actuarial rate megállapítása a local failure-free (LRFS), distant metastasis-free (DMFS), regional failure-free (RRFS), cancer-specific (CCS) és OS esetében Aalen-Johansen competing risk statisztikával történt. Az összes követést a kezelés végétől számítottuk.

Leíró statisztika készült a klinikai változók vizsgálatára és a dózis-térfogat paraméterekre vonatkozóan. A statisztikai kiértékelést scipy (1.6.3) és lifelines (0.26.0) python (3.7) csomagokkal (Python Software Foundation, Beaverton OR, USA) végeztük.

Eredmények

Beteganyag-, tumor-, kezelés specifikációk

A domináns FIGO stádium a IIB (54%) volt, az esetek több mint 50%-ában a kezdeti tumorméret \geq 5 cm. A legtöbb betegnek (96%) laphámrákja volt. A medián teljes kezelési idő (OTT) 49,5 (tartomány: 31-70) nap volt. A betegek 89 százaléka kapott \geq 4 ciklus ciszplatint. Tizenegy páciens kapott PAN besugárzást, köztük két esetben elektív szándékkal.

Az EBRT CTV-N D98 és PTV-N D98 esetében a dóziskorlátokat a nyirokcsomók 91%-ában és 83%-ában sikerült elérni, míg az OAR esetében az esetek \geq 96%-ában teljesültek.

Összesen 76 nyirokcsomóra (tartomány: 1-6/pts, átlagos térfogat: 3,20 cm³, r: 0,8-25,3) adtunk boostot, 20%-ban a PAN régióban.

Minden nyirokcsomó regressziót mutatott, beleértve a 71%-ban teljes vagy jelentős részleges remissziót az EBRT során. Az volt a tendencia, hogy a kisebb nyirokcsomók korábban értek el térfogatsökkenést, mint a nagyobbak (>10 cm³).

61/76 nyirokcsomó egyértelműen kimutatható volt a CBCT-n, a többi a CBCT látómezőn kívül (n=9) vagy nem egyértelműen azonosítható (n=6) (azaz szomszédos nyirokcsomók, levegő műtermékek). A PAN és a kismedencei nyirokcsomók átlagos GTVCBCT értéke nem különbözött szignifikánsan: 5,4 (SD: 6,8) cm³ vs. 4,0 (SD: 5,1) cm³ (p=0,427). PAN- és kismedencei SIB-N-ben szenvedő betegeknél a PAN és a medencei nyirokcsomó méret átlagos csökkenése az EBRT során 70% és 75% volt. 650 CBCT kiértékelése során 5 frakcióból csak 3/61 csomót nem fedett le teljesen a megfelelő PTV-N egy betegnél. Mindegyik kismedencei nyirokcsomó volt. Az egyik nyirokcsomó D98%-a 94%, míg a D50%-a 100%. Ennek a nyirokcsomónak a térfogata 0,8 cm³ volt, és a csomó az inszalag közelében helyezkedett el, amely változó méhpozícióval 5 frakción keresztül elmozdult. A fennmaradó 2 nyirokcsomó D98% >95% volt, fenntartott D50% mellett. 25 hónapos medián utánkövetés (tartomány: 3-52) után nem volt NF. 4 kiújulás/progresszió volt, amelyek 2 local failure (LF) és 2 DF-ből álltak. Az OS/CSS/DMFS/LFFS 2 éves actuarial/crude rates 90/80, 95/88, 100/92, 90/92% volt, igazodva a valamivel rosszabb competing risk incidence-hez.

Minden sikertelenül kezelt betegnek PAN-betegsége volt a diagnóziskor. Huszonegy beteg volt életben az utolsó utánkövetés során (80,7%), 3 halálestet volt rákkal kapcsolatos.

Tizenegy \geq Gr.3 hematológiai mellékhatás (42%) fordult elő (4 neutropenia, 2 thrombocytopenia 5 anaemia) 9 betegnél, akik közül 7 részesült PAN besugárzásban. Egy betegnél a PAN-RT után Gr.2 duodenális fekély alakult ki, amely konzervatív kezelés után teljesen felépült. Egy betegnek Gr.3 vastagbélgyulladás volt, egyidejű szigmbél szűkülettel, amely elektív sebészeti eltávolítással járt 1 éves utánkövetés után. A páciens nem kapott külső radiációt boostként. A terv teljes átdolgozása (beleértve a szigmbél meghatározását minden egyes CBCT-n) alapján elmondható, hogy a dóziskorlátokat akkor is sikerült elérni, ha a szigmbél 25 frakción keresztül a SIB-N-hez legközelebb volt (EBRT+HDR-BT, EQD2: D2cm³: 63,8 Gy (ideális: 1,8 Gy/fx) vs. 67 Gy (mediándózis az egyéni CBCT-k alapján: 1,9 Gy/fx) vs. 74 Gy ("legrosszabb forogatókönyv": 2,1 Gy/fx).

Megbeszélés

Ennek a tanulmánynak az volt a célja, hogy bemutassa a CovP SIB-N-nel kapcsolatos tapasztalatainkat CCRT-ben részesült LACC-betegeknél. 2 éves medián utánkövetés után nem volt NF sem a megerősített, sem az elektív RT régiókban. A

nyirokcsomók többsége látható volt a CBCT-n, és a nyirokcsomók 71%-a már az EBRT során csökkent volument ért el. Ezenkívül csak egy Gr.3 GI esemény történt. Meg kell említeni, hogy az EMBRACE II irányelvet figyelembe véve 10%-kal több elektív PAN RT-t kivitelezünk, mint korábban, és a boosted nyirokcsomók átlagos mérete kicsi volt (3 cm³).

A pozitív nyirokcsomó mind diagnosztizáláskor, mind sikertelen kezelés esetén rossz prognosztikai tényező, amit az EMBRACE I vizsgálati kohorsz 8%-os és 18%-os actuarial 3 éves NF-el igazolt az N- és N+ csoportban, ahol a betegek halálozási aránya >70%. Annak ellenére, hogy az N+ 59 Gy medián dózist kapott, 12%-ban alakult ki NF a PTV-N-en belül. Ráadásul 41%-uk az elektív céltérfogaton kívül helyezkedett el, ebből 39%-uk a PAO régióban. Az EMBRACE II foglalkozott a nyirokcsomói besugárzás két fő fejlődési irányával is: a CTV-E kiterjesztését a PAN régióra és a CoV-SIB-N koncepciót. A CoV-SIB-N-nel foglalkozó publikált irodalom továbbra is limitált mértékben érhető el. Lindegaard és munkatársai voltak az elsők, akik 91%-os kismencedei kontrollt mutattak be, beleértve a kismencedei 1,1 cm³-es megnövelt nyirokcsomón belül csak egy NF-et 55 Gy/25 fx-el, és két másik NF-et a nem besugárzott PAN-ban a 9 hónapos medián utánkövett betegek esetében.

A RetroEMBRACE adatok szignifikáns korrelációt tártak fel a lokális kontroll és a dózis, a térfogat és az OTT között minden elsődleges céltérfogat esetében. Továbbra sem ismert, hogy az érintett nyirokcsomók sokkal nagyobb dózist igényelnek-e. Ramlov et al. N+ betegeknél vizsgálták a nyirokcsomói elégtelenség mintázatát az egyéni nodális dózis függvényében (75 beteg, 209 nodális boost, medián dózis 62 Gy (EQD2)). Hat beteg recidivált a boostolt területen és nem találtak összefüggést a nyirokcsomói dózis és a térfogat között. Ezzel szemben Bacorro et al. nyirokcsomói dózis-térfogat hatás és a nyirokcsomói kontroll valószínűsége között talált összefüggést; a nagyobb térfogatú nyirokcsomókra leadott dózis haszna megmutatkozott. Ezeket az ellentmondásokat egy nagy prospektív vizsgálattal kellene feloldani.

A nyirokcsomó válasz vizsgálata a kezelés során a napi CBCT-n további lehetőségeket tárt fel. Először is, a kiterjesztett CBCT képminősége elegendő volt a SIB-N-ek 80%-ának meghatározásához, ami összhangban van Ramlov és munkatársai eredményeivel. Hasonlóan Ramlov és Bacorro kutatásaihoz, az EBRT során figyelemre méltó válaszreakciót figyeltünk meg a megnövelt nyirokcsomókban, amely a kisebbeknél (<3 cm³) hamarabb bekövetkezett.

Konklúzió

A CovP-SIB-N napi képvezérléssel kiváló 2 éves nyirokcsomókontrollt és alacsony késői toxicitást eredményezett, illetve figyelemre méltó nyirokcsomói választ EBRT során. Tapasztalataink alapján javasoljuk a CovP-SIB-N klinikai alkalmazását LACC-betegeknél.

Rövid kérdés: Milyen hatékonyságú az EMBRACE II protokoll a klinikai gyakorlatban?

Főbb megállapítások:

- A retrospektív elemzés összefüggéseket mutat be a kiindulási nyirokcsomó térfogat és a klinikai kimenetel (OS, CSS, LFFS, DMFS) között.
- A napi képvezérlésen alapuló CovP-SIB-N nyirokcsomókontrollt és alacsony késői toxicitást eredményezett.

Betegellátásra gyakorolt hatás: Tapasztalataink alapján javasoljuk a CovP-SIB-N klinikai alkalmazását LACC-betegeknél.

Kutatás korlátai

Vizsgálatunk fő korlátai a retrospektív jelleg, a kis mintaméret, a heterogén kezelés és az utánkövetési idő. Hosszabb követés és nagyobb prospektív tanulmányok, mint például az EMBRACE II szükségesek ennek a megfigyelésnek a megerősítéséhez.

Kutatás 2

PET/MR diffúziós- és glükóz metabolizmus paraméterek prediktív értéke, kemoradioterápiával kezelt, fej-nyaki laphámsejtes karcinómával diagnosztizált betegeknél

Bevezetés

A fej-nyaki karcinómák a hatodik leggyakoribb daganatos megbetegedés. Ezek a karcinómák teszik ki az évente regisztrált összes új rákos eset 6%-át. A fej-nyaki karcinómák többsége a fej-nyaki laphámsejtes karcinóma (HNSCC) kórszövettani csoportjába tartozik.

A HNSCC klinikai stádium meghatározásában az endoszkópia elsődleges módszer, de a hagyományos radiológiai módszerek, mint például a computer tomográfia (CT) és a mágneses rezonancia képalkotás (MRI) pontosabbnak és informatívabbnak bizonyultak a diagnózis felállításában.

A hagyományos képalkotó eljárások mellett hibrid képalkotás kiemelkedő stádiummeghatározó szerepet tölt be, különösen a fej-nyaki daganatok detektálásában vagy leírásában. A hibrid képalkotás, mint például a pozitronemissziós tomográfia/computer tomográfia (PET/CT) vagy a PET/MR, olyan diagnosztikai megoldás, amely az anatómiai információkkal egyidejűleg is használható metabolikus adatokat szolgáltat (18F-FDG: 2-Deoxy-2-). [18F]fluor-D-glükóz [18F-FDG] tracer). A hibrid képalkotás segítségével az onkológiai szakma számos diagnosztikai vagy terápiás eljárást végezhet, például a teljes test stádium-meghatározását/restaging-jét, a besugárzás tervezését vagy akár a betegség prognózisának értékelését.

A HNSCC karakterizálása során elengedhetetlen a 18F-FDG PET képalkotás. A 18F-FDG PET képanyagából nyert többparaméteres adatok nemcsak a szövettanilag megerősített tumortulajdonságokkal, hanem a PET/MR paraméterekkel is összefüggésben vannak (mint például a diffúziós súlyozott képalkotó [DWI] vizsgálatokból származó látszólagos diffúziós együttható, ADC, a maximális standardizált felvételi érték [SUV_{max}] és a korrigált zsírmentes testtömeg csúcserték, SUV_{max} [SUL_{peak}]), valamint a kezeléssel összefüggő progresszió, lokoregionális kiújulás és halál. Számos rosszindulatú daganat esetében a 18F-FDG felhalmozódása (leggyakrabban SUV néven ismert) a betegség agresszivitásának fokmérője. Számos tanulmány foglalkozik az FDG PET paraméterek hasznosságával a CRT-re adott válasz előrejelzésében kifejezetten fej-nyaki rák esetén.

A PET/MR módszer a hagyományos kontrasztanyag (CE) MR szekvenciákkal kombinálva kiválóan alkalmas az anatómiai és metabolikus viszonyok leírására, bár a vizsgált terület sejtdiffúziójára vonatkozó adatok DWI módszerekkel is származhatnak az MR felvétel során. A klinikai és kórszövettani adatok mellett a

képalkotó paraméterek fontos prognosztikai biomarkerek lehetnek különböző rosszindulatú daganatokban. A DWI in vivo képes mérni a vízmolekulák mozgását és a tumorsejtek sűrűségét a szövetekben. A DWI használható a HNSCC stagingje során. Egyes esetekben a DWI pontosabb staginget tehet lehetővé, mint a PET/CT (például a cN0 kiértékelése). A DWI alapú változóknak, például az ADC-nek prognosztikai és prediktív értéke lehet, amely a beteg posztterápiás állapotához és a kemoradioterápia kimeneteléhez kapcsolódik. Az ADC prediktív értékének vizsgálatához szkennelést kell végezni a kezelés előtt és után. Az ezzel a módszerrel kapott eredmények szerint az ADC a lokoregionális failure indikátora lehet, ami a terápiás válasz része. Az ADC átlagértékei (ADCmean) tehát az előrejelzés lehetséges paraméterei lehetnek Martens et al. javaslata szerint is. Leifels és munkatársai azt találták, hogy a tumor metabolizmusa, a cellularitása és a perfúziója összetett összefüggéseket mutat a HNSCC-ben. Ezenkívül ezek az összefüggések a tumor besorolásának is függvényei.

Ezen túlmenően, a metabolikus tumortérfogató (MTV) és a teljes lézió glikolízis (TLG) a PET/CT-vel diagnosztizált betegek posztoperatív túlélésének előrejelzői, és az MTV jobb prediktor lehet, mint a TLG. Számos tanulmány született, amelyek célja az FDG PET-paraméterek hasznosságának vizsgálata a CRT-re adott válasz előrejelzésében, kifejezetten fej-nyaki rák esetén.

Ennek a vizsgálatnak az volt a célja, hogy meghatározza a prediktív faktorokat azon betegek kezelési kimenetelére vonatkozóan, akiknél a diagnózist egyetlen tracer injekciós kettős képalkotó eljárással diagnosztizálták PET/MR-ben a korábban leírt paraméterekből (SUVmax, SULpeak, ADCmean, MTV, TLG). A tanulmány célja az volt, hogy felmérje a fenti lehetséges paraméterek közötti összefüggést, amelyek a legjobban előre jelezhetik a HNSCC kimenetelét.

Anyagok és módszer

Beteganyag és kezelés

A tájékoztatáson alapuló belegegyezést a Helyi Etikai Bizottság és az Intézményi Felülvizsgáló Testület is jóváhagyta. 2015 októbertől és 2019 májusáig között 68 patológiailag igazolt, HNSCC-ben szenvedő beteget (férfi-nő arány 3:1), átlagos életkoruk 61 ± 8 év (tartomány: 46–87) vontunk be a jelenlegi retrospektív vizsgálatba. Minden beteg 3D-s fuzionált ^{18}F -FDG PET/CT Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) alapú, definitív képvezérelt besugárzáson (IGRT, cone-beam CT-vel) és egyidejű kemoterápián esett át (hetente 40 mg/ml ciszplatin protokollal) 70 Gy-ig. A kizárási kritériumok a következők voltak: (1) Második elsődleges rosszindulatú daganatos betegek; (2) olyan betegek, akiknek a kórtörténetében műtét volt; és (3) kiújult primer daganatban szenvedő betegek.

Minden beteg a kezelés előtti staging során (a tervezési folyamat során 4 héttel a kezelés előtt) és a kezelés után is (12 héttel a kezelés után) PET/CT és PET/MR

vizsgálaton esett át, utóbbi esetben rövid távú követés céljából. Az Union for International Cancer Control (UICC) TNM Project 8. TNM stádiumrendszerének 8. kiadása szerinti besorolás alapján 68 betegből 5 (8%) T1 betegségben, 21 (31%) T2 betegségben, 23 (33%) T3 betegségben, és 19 (28%) szenvedett T4 betegségben. A betegek közül harmincháromnak volt szövettanilag igazolt (ultrahang [US] vezérelt biopsziával alátámasztva) lokoregionális nyirokcsomója, míg 35 esetben nem voltak metasztatikus nyirokcsomók kimutathatóak. Az osztályzatok megoszlása a következőképpen alakult: G1 (n = 15); G2 (n=35); és G3 (n=18). N kategória a következő volt: N0 (n=35); N1 (n=19); N2 (n=9); és N3 (n=5).

A primer daganatok lokalizációi a következők voltak: garat (n = 32), 7 betegnél nasopharyngealis, 13 beteg oropharyngealis és 12 hypopharyngealis betegben gége (n = 36), 26-ban szupraglottikus, 4 glottikus és 6 szubglottikus.

PET/MR képalkotás

A vizsgálatokat hibrid PET/MR szkennelrel (Biograph mMR, Siemens Healthcare GmbH., Erlangen, Németország) végeztük. A vércukorszintet a tracer injekció beadása előtt ellenőrizték, hogy megbizonyosodjanak arról, hogy a betegek euglikémiával érkeztek a vizsgálatra. A páciensek intravénásan 4 MBq/kg aktivitású 18F-FDG-t kaptak. Ezután PET/CT-t (Truepoint 64, Siemens Healthcare GmbH., Erlangen, Németország) végeztek, FDG-t használva, amelyet kezdetben PET/CT-hez injektáltak (60 ± 10 perc a felvételi periódusból) a PET/MR előtt (15 ± 5 perccel a PET/CT után). További tracer injekciót nem alkalmaztunk a PET/MR-hez (egy tracer injekciós kettős képalkotási protokoll). A páciens megfelelő előkészítése (fém implantátumok, hallókészülékek, fémtestek eltávolítása a régióban) után a fej és a nyak helyzetéről készültek felvételek, erre a célra szolgáló tekercsekkel. Csak a PET/MR képanyag alapú paramétereket analizáltuk.

A natív MRI-szekvenciák T2-súlyozott TSE turbo inversion recovery magnitude (TIRM) (TR/TE/TI 3300/37/220 ms, FOV: 240 mm, szeletvastagság: 3 mm, 224 × 320), koronális és T1-súlyozott turbo spin echo (TSE) (TR/TE 800/12 ms, FOV: 200 mm, szeletvastagság: 4 mm, 224 × 320), valamint T1-súlyozott TSE Dixon zsírelnyomás (FS) (TR/TE 6500/85 ms, FOV: 200 mm, szeletvastagság: 4 mm, 256 x 320) transzverzális voltak és intravénás kontrasztanyag beadása nélkül készültek.

A diffúzió súlyozott (DW) mérést rutinvizsgálat részeként végeztük. Ebben az esetben 2D spin-echo DWI echo-planar (EP) szekvenciát (FOV: 315 mm, TR: 9900 ms, TE minimum: 70 ms, TI 200 ms, szeletvastagság: 5 mm) használtunk. A DWI képekből az implementált szoftveren keresztül automatikusan ADC térképet generáltunk. A „restricted diffusion rate”-et a látszólagos diffúziós együttható kiszámításával határoztuk meg. A perfúziós hatás csökkentése érdekében (az ADC kalkuláció során 50 s/mm² „b” értéket használtuk elsőként - a többi b érték 800 s/mm² és 1000 s/mm² volt). Továbbá egy axiális Dixon FS T1 súlyozott TSE szekvenciát és koronális TSE Dixon

FS szekvenciát készítettünk, miután a betegbe 0,1 mmol/tkg kontrasztanyagot (Gadovist© Bayer Healthcare, Leverkusen, Németország) injektáltunk, majd a képalkotást a CRT befejezése után megismételtük a terápiás válasz értékelésére.

A PET adatgyűjtéshez mágneses rezonancia alapú attenuációs korrekciót ([MRAC], CAIPIRINHA-gyorsítású T1-súlyozott Dixon 3D-VIBE szekvenciát használva) alkalmaztunk a PET attenuáció korrekciójához, és kiterjesztett ágy pozíciójú PET Emission scant, 900 másodpercig fix FOV tartománnyal (20 cm) és 172×172 mátrixszal ágymozgatás nélkül. Egy „ordered subset expectation maximization” (3D OP-OSEM) PET képrekonstrukciós algoritmust használtunk 3 iterációval és 8 részhalmazzal, valamint 4 mm-es Gauss-szűrő beállításokkal. A PET-adatok szűrésre kerültek a szórás, „random coincidence” és attenuáció szempontjából MR adatok felhasználásával.

Képfeldolgozás

A metabolikus paramétereket a Syngo.via (Siemens Medical Solutions, VB20, Siemens Healthcare GmbH., Erlangen, Németország) multimodalitású képkiértékelő, és fúziós PET/MR képalkotáson alapuló post processing alkalmazás segítségével határoztuk meg. Az primer fej-nyaki daganatok SUVmax, SULpeak, MTV és TLG adatait a volume of interest (VOI) technikával gyűjtöttük. Ez a tanulmány csak egy obszerver értékelésén alapul. A VOI 15 éves tapasztalattal rendelkező nukleáris medicina orvos által került meghatározásra. A SUVmax egyetlen voxelnyi aktivitáskoncentrációt jelent egy adott lézióban, ahol a legnagyobb a koncentráció. A SULpeak egy 1 cm³ térfogatú, a tumorgócok legforróbb pontja körüli gömbölyű régióban (ROI) mért, zsirmentes testtömegre normalizált átlagos SUV-értéke. Az MTV és a TLG meghatározásához a tumor SUVmax 50%-ánál a relatív küszöböt határoztunk meg, amint azt Deron és munkatársai javasolták. MTV a fent megadott VOI térfogatát jelenti, míg TLG, az átlagolt SUL (SULmean) VOI szorzata a megfelelő MTV-vel.

A léziók lokalizációját az ADC térképen az eRAD PACS Desktop Viewer 8.0 szoftverrel értékeltük. Ebben a vizsgálatban az egyszeteles mérési módszert alkalmaztuk, minden szelet kiválasztásakor a tumor legnagyobb és leghomogénebb részét választottuk standardnak. A ROI-t manuálisan helyeztük el a daganat legszolidabb részén, amely a legmagasabb jelintenzitást mutatja a DWI képeken (hiperintenzitás), az ADC térképen pedig ahol hipointenzitást tapasztaltunk. A ROI-kat egy radiológus mérte, aki 10 éves tapasztalattal rendelkezik a DWI mérésben. Így az ADC mérése során óvintézkedésként kizárhattuk a nekrotikus területeket a mérési területből (ROI), egy elliptikus ROI-t használatával. Minden lézióban az ADCmean-t használtuk standard mérési egységként a tumor heterogenitás minimalizálására, és ez volt az a standard egység is, amelyet megbízható paraméterként használtunk, mert tükrözi a tumor heterogenitását a meghatározott szeletben, valamint tette lehetővé számunkra, hogy megkülönböztessük a különböző entitásokat ugyanazon a képen.

Klinikai eredmények

A terápiás tumorválaszok kezelés előtti és utáni PET/MR és PET/CT információk alapján történő értékeléséhez az Európai Rákkutatási és Kezelési Szervezet (EORTC) rendszerét alkalmaztuk. A PET/MR terápiás válasz értékelése és a klinikai követés eredményei alapján két betegcsoportot hoztunk létre. Ezenkívül betegalcsoportokat is felállítottunk, nevezetesen egy teljes remissziós (CR) csoportot, amelyet olyan betegek jelentettek, akiknél nem volt detektálható életképes primer tumorszövet, és egy nem teljes remissziós (NCR) csoportot, amelyet olyan betegeként határoztak meg, akiknél bármilyen káros proliferáció áll fenn, beleértve a részleges proliferációt is; részleges válaszreakció (PR), stabil betegség (SD) és progresszív betegségcsoportok (PD).

Statisztika

Az statisztikai elemzéshez sajátfejlesztésű R-szkripteket használtunk az R statisztikai programnyelv szoftverkörnyezetben (3.3.1-es verzió; R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria) a ggpubr és summarytools szoftvercsomagokkal együtt.

A Shapiro-Wilk tesztet használtuk a mért SUVmax, SULpeak, TLG, MTV és ADCmean adatok normalitás vizsgálata során. Mivel ezek a tesztek a SUVmax ($p < 0,0001$), a SULpeak ($p = 0,0001$), a TLG ($p < 0,0001$) és az MTV ($p < 0,0001$) nem-normál eloszlását mutatták ki a populációban, a Spearman-féle korrelációs együtthatót használtuk a vizsgálat során. Az adatpárok közötti korreláció erősségének vizsgálatára a Wilcoxon-féle rang-összeg tesztet használtuk a csoport átlagok összehasonlításakor. A becült paramétereket Leifels et al. javaslata szerint korreláltattuk különböző tumor alcsoportokban (1-2. és 3. grádus).

Eredmények

Összesen 68 beteg került felvételre a tanulmányba. A jól vizualizálható primer léziók a kezdeti 18 F-FDG PET/MR képalkotással lettek meghatározva az összes betegnél. A betegek primer daganataiból mért átlagos SUVmax, SULpeak, TLG és MTV, ADCmean (+SD) értékek $9,05 \pm 6,55$ (tartomány: 3,43–41,22), $6,95 \pm 5,50$ (tartomány: 2,91–32,34), $121,48 \pm 163,09$ (tartomány: 4,72–570,60), $25,88 \pm 21,49 \text{ cm}^3$ (tartomány: 1,38–110,52), valamint $933,34 \pm 136,15 \text{ 10}^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (tartomány: 610,29–1337,85).

Korreláció analízis

A restaging alapján a komplett remissziót mutató PET/MR-vizsgálatot 36/68 (53%) betegnél sikerült elérni, míg életképes daganatot 32/68 (47%) betegnél tudtunk kimutatni. Nem találtunk szignifikáns korrelációt a SUVmax, a SULpeak, a TLG és az MTV, valamint az ADCmean között.

A következő lépésként a mért paramétereket hasonlítottuk össze a két tumor alcsoportban. A G1/2 tumorokban minden PET paraméter jól korrelált. A G3 tumorokban szintén szignifikáns korrelációt mutattak a PET paraméterek. Elmondható továbbá, hogy a PET képpalkotáson alapuló paraméterek értékei nem korreláltak az ADCmean értékkel mindkét csoportban.

Mért paraméterek és klinikai válasz

Wilcoxon rang-összeg tesztje szerint nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget az ADCmean ($p = 0,88$) és a teljes gyógyulást elérő betegek és a CRT után daganatszövettel rendelkező páciensek között. Ennek ellenére a SUVmax, SULpeak, TLG, MTV ($p = 0,032$, $p = 0,01$, $p < 0,0001$, $p = 0,0004$) szignifikánsan eltérőnek bizonyult a két különböző betegcsoport között.

Megbeszélés

A HNSCC-ben szenvedő betegek sugárkezelése a modern komplex onkológiai terápián alapul, amit gyakran kombinálnak kemoterápiával és/vagy sebészi kímetszéssel. A fej-nyaki daganatok, a kombinált terápiás eljárások ellenére is, még mindig rossz kilátással rendelkeznek a teljes prognózist tekintve. Összességében elmondható, hogy az első két év után az előrehaladott betegséggel rendelkező páciensek akár 40%-ánál lokoregionális kiújulás figyelhető meg. A fej-nyaki régió anatómiai jellegzetességeinek következtében, nagyon fontos szempont a szervmegőrzés a funkciók megtartása céljából, illetve mindezek mellett törekedni kell az esztétika megtartására, vagy annak helyreállítására. Az elmúlt évtizedekben az új rekonstrukciós műtétek bevezetésének köszönhetően, jelentős mértékben került sor a reszekció kiterjesztésére. A funkciómegtartás, az esztétikai és pszichés szempontok figyelembevétele egyre erősebb igénnyé vált világszerte. Hoffmann és munkatársai felhívták a figyelmet a neoadjuváns terápiás stratégiákra tumorcsökkentés céljából a sebészi beavatkozás előtt. Emellett rámutattak a CRT és a neoadjuváns kemoterápia hatékonyságára is, amit definitív radioterápia követett olyan pácienseknél, akik előrehaladott HNSCC-vel rendelkeztek. A neoadjuváns kemoterápia célja a daganattömeg csökkentése, mely nagyban javítja a szervfunkciók megőrzésének esélyét. Mindezt a sugárkezelés előtti kedvezőbb feltételek teszik lehetővé, mikor még jobb a vérrellátás, a beteg együttműködése és a dózistolarencia is.

A tanulmány többek között kiemelte annak szükségességét, hogy pontosan meg lehessen jósolni a lehetséges kezelési opciók kimenetelét a mindennapi klinikai gyakorlatban. Az előrehaladott állapotban lévő HNSCC-s betegek magas halálozási rátájára való tekintettel, elengedhetetlen a radikális reszekciókhoz szükséges pontos stádiumbeosztása a daganatnak, mivel ez teszi lehetővé a klinikusok számára, hogy kiválasszák a releváns kezelési stratégiákat, amelyek előre jelezhetik a betegek

prognózisát. Ennél fogva alapvető fontosságú lenne azonosítani ezeknek a kezeléseknak a potenciális prediktív jelzőit.

A kezelés előtti 18 F-FDG-PET/MR prediktív értékét vizsgáltuk, a klinikai eredmények függvényében. Nagyon fontos a kezelés előtti időszakban megítélni, megjósolni a betegség kezelésre adott választát, hogy eredményesebb kezelést lehessen összeállítani a kiválasztott HNSCC-s betegek számára. Összességében, a kutatásban a DWI és a PET képalkotás paraméterek kombinált szerepére összpontosítottunk, hogy előre tudják-e jelezni a terápiára adott tumorválaszt fej-nyaki régióban. Ebben a vizsgálatban a HNSCC-s betegek SUVmax , SULpeak , MTV és TLG értékei voltak a prediktív faktorok a terápiás válasz meghatározására. A kemoradioterápia után, az NCR esélye szignifikánsan magasabb volt a magas SUVmax , SULpeak , MTV és TLG értékekkel rendelkező betegeknél, mint az alacsony SUVmax , SULpeak , MTV és TLG értékekkel bíró pácienseknél.

A jelenlegi eredmények megerősítik, hogy mind a TLG és az MTV is értékes információkkal szolgálhat a terápiás kimenetel előrejelzésében, továbbá alátámasztja Pak és munkatársai következtetéseit, akik szerint, azok a betegek, akiknél magasabb az elhalálozás és az egyéb mellékhatások kockázata, azoknál magasabb az MTV és a TLG érték is. Ráadásul jelen tanulmányban a nem komplex paraméterek, mint a SUVmax , és a SULpeak, szintén alátámasztják ezt a következtetést.

A kutatásunkban számos kemoradioterápiával kezelt és hisztopatológiailag igazolt HNSCC-vel diagnosztizált páciens került vizsgálatra. Továbbá a tanulmány a PET és az MRI-DWI paraméterek közötti korrelációt is vizsgálta, melyek egyidejűleg lettek gilyűjtve.

Az említett paraméterek alkalmasak lehetnek arra, hogy ezek alapján kerüljön kiválasztásra a leghatékonyabb kezelési stratégia. A magasabb SUVmax, SULpeak, TLG és MTV értékek gyengébb terápiás kimenetelre engednek következtetni. Ezért érdemes lenne a fent javasolt paraméterek mérését beépíteni a napi rutinba, különösen azokat, amelyek szignifikánsan előrejelzik a betegség kimenetelét, és ezáltal még inkább betegre szabott terápiát biztosíthatnánk.

Számos vizsgálat talált gyenge negatív korrelációt a SUV és az ADC értékek között. Azonban a tanulmányunkban nem találtunk szignifikáns lineáris korrelációt a vizsgált paraméterek között. Az eredményeink hasonlóak a Rasmussen és munkatársai által leírt eredményekhez. Továbbá, mikor a betegeket két különböző csoportba osztottuk a primer tumor differenciáltsági foka alapján, nem találtunk szignifikáns korrelációt.

Intézetünk másik kutatásának (Freihat és munkatársai) eredményei alapján az 18F-FDG paraméterek szintén nem korrelálnak az ADC értékekkel, mely

tanulmányukban is igazolódott. A korreláció hiányának magyarázata lehet, hogy mindkét képalkotó paraméter más módon értékeli a mikrostruktúrák jellemzőit. Addig, amíg a diffúziósúlyozott képalkotás a vízmolekulák szöveten belüli mozgását értelmezi a cellularitás által, illetve a proliferációs rátát és a sejtszámot, amelyet a klinikai gyakorlatban befolyásol a ROI mérete és a megfigyelők közötti változékonyság, addig a metabolikus aktivitás független a tumormérettől és a tumor alakjától, mivel a tumor adaptív küszöbértékek által kerül szegmentálásra. Azonban eredményeik alapján az ADC érték szignifikáns korrelációt mutatott a tumor grádusokkal, ami a tumorsejteken belüli víz mozgását tükrözi. Ez abból adódik, hogy a magasabb grádusú (G3) tumorokban fokozott a vízmolekulák mozgásának akadályozottsága, tehát alacsonyabb a cellularitás, ami az ADC értéket befolyásolja.

Ezzel szemben Wong és munkatársai arról számoltak be, hogy az ADC egy prediktív faktor a kemoradioterápiára adott válasz értékelésére, mi nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport kezelés utáni ADCmean értékeiben, nem volt észrevehető különbség az ADC értékekben.

A PET/MR-ben történő szimultán képalkotás, ugyanabban az időben teszi lehetővé ugyanazt az asztalpozíciót és akvizíciót, ami még pontosabb eredményekhez vezet, összehasonlítva azokkal a tanulmányokkal, melyekben külön, egyedülálló modalitásokkal végezték a vizsgálatot. Az előző tanulmányokkal összehasonlítva, jelen vizsgálattal megállapítható, hogy mindegyik PET paraméternek (SUVmax, SULpeak, MTV és TLG) prediktív értéke van, az egyszerű tracer beadással, kettős képalkotó akvizícióval végzett protokollban. Ebben a kutatásban, a SUVmax, SULpeak, MTV és TLG értékek kerültek lemérésre; így a prediktív értékük tudomásunk szerint először írtuk le homogénean kezelt fej-nyak daganatos betegek körében.

Konklúzió

A kezelés előtti MRI-DWI értékek nem tudták előre jelezni a terápiás választ. A 18F-FDG PET paraméterek azonban hasznosabbnak bizonyultak erre a célra mint a DWI, HNSCC-ben szenvedő betegeknél. Ennek a vizsgálatnak az erőssége, hogy egy MRI-DWI paramétert is vizsgál, amely magában foglalja a diffúziós tulajdonságokat, és ami egyidejűleg került leképezésre a PET/MR vizsgálat során. A SUVmax, SULpeak MTV és TLG értékek szignifikánsan előre jelezték a klinikai kimenetelt; így a terápiás kockázat megítélésakor való felhasználásuk a klinikumban, további értéket hordozhat a betegek kezelési eredményeinek előrejelzése szempontjából.

Rövid kérdés: Prediktív értékkel bír a kezelés előtti 18F-FDG PET/MR a fej-nyaki daganatok prognózisa során?

Főbb megállapítás:

- A retrospektív vizsgálat összefüggéseket tárt fel a 18F-FDG PET paraméterek (SUVmax, SULpeak, MTV, TLG) és az MR DWI (ADCmean) alapú paraméterek, valamint a kezelés utáni terápiás válasz (CR, NCR) között.

A betegellátásra gyakorolt hatás: A klinikusoknak érdemes mérni és integrálni a javasolt paramétereket (SUVmax, SULpeak, MTV, TLG) a PET/MR-el, hogy a beteg számára a legpontosabb terápiát biztosítsák.

Kutatás korlátai

A kutatás korlátjait el kell ismerni. Az első gyenge pontja a tanulmánynak a retrospektív elemzés és egyetlen intézet bevonása. Ráadásul egy hosszú távú utánkövetés pontosabb lenne a terápiás válaszok meghatározásához. Egy több központú és prospektív tanulmány, több páciens bevonásával, reprezentatívabb lenne a lakosságra nézve. Surov és munkatársai megállapították, hogy a komplexebb PET és DWI alapú paraméterek hasznosnak bizonyultak számos hisztopatológiai paraméter előrejelzésére. A mi tanulmányunk csak a hagyományosabb paramétereket foglalja magába, így ez lehet még egy limitációja a kutatásnak.

Kutatásunk kiegészítéseképpen, érdemes lenne a jövőben a kezelés előtti primer tumor FDG-PET és DWI-MR képalkotó paraméterek alkalmazhatóságát vizsgálni a HPV státusz előrejelzésének vonatkozásában is, ahogy azt Freihaat és munkatársai tették.

A fej-nyaki laphámsejtes karcinómákon belül, az oropharyngeális laphámsejtes karcinómák a HPV-vel legtöbbször kapcsolatba hozható tumorer. Habár az oropharyngeális laphámsejtes karcinómák kialakulásához vezető leggyakoribb etiológiai tényezők közé soroljuk az alkoholfogyasztást és a dohányzást, fontos megemlíteni, hogy a HPV asszociált tumorer legtöbbször sosem dohányzó vagy alkoholizáló, fiatal nőknél jelennek meg, mely a szexuális szokásokra vezethető vissza.

A HPV státuszt korábban morfológia vagy molekuláris biológia alapján értékelték, azonban a képalkotó módszerek szintén alkalmasak a HPV fertőzés előrejelzésére, mint non-invazív technika. Előzetes tanulmányok igazolták, hogy a HPV pozitív páciensek alacsonyabb ADC értékkel rendelkeznek, mint HPV negatív társaik. Ezt a ténytet, Freihaat és társaik által végzett kutatás is megerősítette. Ez az adat, a túléléssel és a terápiára adott válasszal hozható összefüggésbe, hiszen a HPV pozitív páciensek sokkal jobban reagálnak a kezelésre és a túlélésük is kedvezőbb, mint a HPV negatív betegeknek. Néhány tanulmány vizsgálta az FDG PET képalkotásból származó paraméterek szerepét a HPV fertőzés előrejelzésére, azonban ellentmondásos eredmények születtek. Van kutatás, mely szerint az FDG paraméter (SUVmax) hasznos a HPV pozitív és HPV negatív esetek megkülönböztetésére, miközben más beszámolók szerint nem alkalmas. Korábbi tanulmányok bemutatták továbbá, hogy a TLG és MTV

paramétereknek magasabb prognosztikus értéke van a terápiás válaszra vonatkozóan, mint a SUVmax-nak. Freihat és társainak eredményei alapján, nincs szignifikáns különbség a SUVmax, TLG, MTV értékek és a HPV státusz között. Ráadásul SUVmax szignifikánsan magasabb volt a magasabb N stádiumú betegeknél. Szintén magasabb TLG és MTV érték mutatkozott továbbá a magasabb T stádiummal rendelkező páciensek körében. A diffúziósúlyozott képalkotás széles körben alkalmazott technológia a vízmolekulák mozgásának értékelésére. Számos tanulmány számolt be a DWI-ből származó ADC érték használhatóságáról kezdve a tumorok mikrostruktúráinak értelmezésétől a terápiás válasz értékeléséig. Mi több, a diffúziósúlyozott képalkotás ígéretes eredményeket mutat a HPV státusz értékelésére az OPSCC-vel rendelkező betegek körében.

Kutatásunk során nem tértünk ki a nyirokcsomók PET/MR-el történő vizsgálatára, azonban ez szintén értékes információkkal szolgálhat a HNSCC-vel küzdő betegek túlélését tekintve. Arra való tekintettel, hogy csupán egyetlen nyirokcsomóáttét felére csökkentheti a páciensek teljes túlélését, rendkívül fontos a nyirokcsomó metasztázisok korai felismerése, a legmegfelelőbb terápia kiválasztása céljából. Számos tanulmány, többek között Freihat és kutatótársai foglalkoztak a DWI szerepével a nyirokcsomók értékelésében. Tanulmányukban statisztikailag szignifikáns különbséget találtak az áttétes és az egészséges nyirokcsomók ADC értékei között, ami rámutat arra, hogy a diffúziósúlyozott képalkotás hasznos eljárás lehet a centiméter alatti, áttétes nyirokcsomók megkülönböztetésére. Ez rendkívül fontos faktor lehet a HNSCC-vel rendelkező páciensek körében, így ennek vizsgálatát érdemes lenne a kutatás további céljaként kijelölni. A HNSCC-vel küzdő betegek magas mortalitása miatt szükség van a terápiára adott tumorválasz pontos értékelésére a klinikai gyakorlatban. Ezért létfontosságú lenne a tumor értékelésére használható összes rendelkezésre álló eszközt kombinálni, hogy az orvosok ki tudják választani a legmegfelelőbb kezelési protokollt, illetve, hogy értékelni tudják a beteg prognózisát. Ezek következtében tehát rendkívül fontos, hogy azonosítsuk a potenciális prediktív biomarkereket, hogy még jobb kezelési stratégiákkal rendelkezünk.

Újszerű megállapítások összefoglalása

Céltérfogat lefedettség valószínűsége („Coverage probability based”) alapuló szimultán integrált nyirokcsomó boost technika lokálisan előrehaladott méhnyakrák esetén: 2 éves eredmények

Napi képvezérlés mellett, a CovP-SIB-N kitűnő nyirokcsomói kontrollt tekintve és csökkenti a késői toxicitás alacsony kockázatát.

Megállapítottuk kezdeti volumen és a klinikai utánkövetés közötti összefüggéseket a retrospektív elemzés során (OS, CSS, LFFS, DMFS).

PET/MR diffúzió- és glükóz metabolizmus paraméterek prediktív értéke, kemoradioterápiával kezelt, fej-nyaki laphámsejtes karcinómával diagnosztizált betegeknél

A retrospektív vizsgálat szignifikáns különbséget talált az 18F-FDG PET paraméterei (SUVmax, SULpeak, MTV, TLG) és az MR DWI (ADCmean) alapú paraméterek között.

A terápiás válasz (CR, NCR) és a PET paraméterek között összefüggések mutatkoztak.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Dr. habil. Kovács Árpádnak és Dr. habil. Lakosi Ferencnek a doktori kutatásom során nyújtott tanácsokért és útmutatásért.

Ezúton is szeretném hálámat kifejezni Prof. Dr. Bódis Józsefnek, az Egészségtudományi Doktori Iskola vezetőjének és Prof. Dr. Sulyok Endrének, az Egészségtudományi Doktori Iskola Titkárának, akik kutatási munkám kezdettől fogva támogatták.

Köszönettel tartozom a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktatókórház, a SM KMOK Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ és a Medicopus Non-Profit Kft. vezetőinek: különösen Dr. Moizs Mariann PhD. Igazgatónőnek, Prof. Dr. Repa Imre Tanár Úrnak és Dr. Tóth Zoltánnak a világszínvonalú szakmai háttér biztosításáért és szakmai feladataim mellett tudományos munkám végzésének lehetőségéért.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Gulybán Ákosnak és Dr. Emri Miklósnak a statisztikai elemzésért és az együttműködésért.

Köszönettel tartozom a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Diagnosztikai Intézetben és a Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központban mindenkinek, aki bármilyen formában hozzájárult a munkához.

Végül, de nem utolsósorban őszintén köszönöm családomnak - különösen Brigittának - szüleimnek, testvéreimnek. Kiegyensúlyozott és békés családi háttérrel biztosítottak doktori tevékenységem során. Hálás vagyok az idejükért és a türelmükért.

Folyóiratcikkek

Freihat O, Zoltán T, Pinter T, **Kedves A**, Sipos D, Repa I, Kovács Á, Zsolt C. Correlation between Tissue Cellularity and Metabolism Represented by Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and 18F-FDG PET/MRI in Head and Neck Cancer (HNC). *Cancers*. 2022; 14(3):847. <https://doi.org/10.3390/cancers14030847> **Q1, 6.16 IF**

Kedves A, Gulyban A, Glavak C, et al. Retrospective validation of coverage probability based simultaneous integrated nodal boost in locally advanced cervical cancer: a mono-institutional analysis. *Acta Oncol*. 2021;1-4. doi:10.1080/0284186X.2021.1971293 **Q1, 4.09 IF**₂₀₂₁.

Kedves A, Tóth Z, Emri M, Fábíán K, Sipos D, Freihat O, Tollár J, Cselik Z, Lakosi F, Bajzik G, Repa I and 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. *Front. Oncol*. 10:1484. doi:10.3389/fonc.2020.01484. **Q1, 6.23 IF**₂₀₂₀.

Freihat, O., Pinter, T., **Kedves, A.** et al. 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, 56 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00334-x>. **Q1, 2.3 IF**.

Freihat O, Tóth Z, Pinter T, **Kedves A**, Sipos D, Cselik Z, Lippai N, Repa I, Kovács Á. 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 Oncol*. 2021 Feb 25;116:105239. doi:10.1016/j.oraloncology.2021.105239. PMID: 33640578. **Q1, 3.99 IF**.

Zsolt Cselik MD, PhD, Zoltán Tóth MD, **András Kedves** MSc, Dávid Sipos MSc, Omar Freihat MSc, Tímea Vecsera, Gábor Lukács MD, PhD, Miklós Emri MD, PhD, Gábor Bajzik MD, PhD, Janaki Hadjiev MD, PhD, Imre Repa MD, PhD, Mariann Moizs MD, PhD, Árpád Kovács Predictive value of PET/CT based metabolic information in the modern 3D based radiotherapy treatment of head and neck cancerpatients – single institute study. MD, PhD. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* **Q3, 1.0 IF**.

Omar FREIHAT, Zoltán TÓTH, Tamas PINTER, **András KEDVES** et al. 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 RES*. 13 July 2020, doi: 10.21203/rs.3.rs-40989/v1, **Q1, 3.1 IF**.

További publikációk

Tollár, József ; Nagy, Ferenc ; Csutorás, Bence ; Prontvai, Nándor ; Nagy, Zsófia ; Török, Katalin ; Blényesi, Eszter ; Vajda, Zsolt ; Farkas, Dóra ; Tóth, Béla E., **András, Kedves** et al. High frequency and intensity rehabilitation in 641 sub-acute ischemic stroke patients ARCHIVES OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION 102 : 1 pp. 9-18. , 10 p. (2021) **Q1, 3,9 IF**.

Kovács, Árpád ; Sipos, Dávid ; Lukács, Gábor ; Tóth, Zoltán ; Vecsera, Tímea ; **Kedves, András** ; Cselik, Zsolt ; Pandur, Attila András ; Bajzik, Gábor ; Repa, Imre et al. A PET/CT szerepe a sugárkezelésre kerülő betegek N és M klinikai stagingjében, a terápia meghatározásában: Intézeti tapasztalatok ORVOSI HETILAP 159 : 39 pp. 1593-1601. , 9 p. (2018) **Q3, 0,6 IF**.

Előadások, absztraktok, poszterek

András Kedves, Katalin Kisiván, Csaba Glavák, Aba Lőrincz, Árpád Kovács, Ferenc Lakosi Assessment of Pretreatment Diffusion Parameters in Low-and Intermediate-risk Prostate Cancer Patients Treated with Stereotactic Ablative Radiotherapy EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING Barcelona, Spanyolország: ur J Nucl Med Mol Imaging 49 (Suppl 1), 113-113 (EANM) (2022)

Lakosi, Ferenc ; **Kedves, András** ; Gulybán, Ákos ; Toller, Gábor ; Völgyi, Zoltán ; Faour, Amer ; Bálint, András ; Petrási, Bernadett ; Glavák, Csaba Céltérfogat lefedettség valószínűsége („Coverage probability based”) alapuló szimultán integrált nyirokcsomó boost technika lokálisan előrehaladott méhnyakrák esetén: 2 éves eredmények MAGYAR ONKOLÓGIA 66 : 1 pp. 81-82. , 2 p. (2022)

A., Kedves ; C., Glavak ; G., Antal ; G., Toller ; Z., Volgyi ; A., Faour ; B., Petrasi ; A., Gulyban ; F., Lakosi Retrospective validation of coverage probability based SIB-N in LACC a mono-institutional analysis RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY 161 : Suppl 1 pp. S647-S648. (2021)

A., Kedves ; M., Emri ; K., Fabian ; D., Sipos ; O., Freihat ; J., Tollar ; Z., Cselik ; G., Bajzik ; I., Repa ; A., Kovacs et al. 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 pp. S310-S310. Paper: OP-613 (2020)

Kedves, A. ; Kövesdi, O ; Tóth, Z. ; Sipos., D. ; O., Freihat ; Cselik, Z. ; Moizs, M. ; Kovacs, A. ; Repa, I. 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) Vienna, Ausztria : European Society of Radiology (2020)

Rajncics, Péter ; Egyed, Miklós ; Tóth, Zoltán ; **Kedves, András** ; Kollár, Balázs ; Karádi, Éva ; Kellner, Ádám ; Ercei, Ibolya ; Moizs, Mariann ; Repa, Imre PET/CT vizsgálatok szerepe myelomás betegeinknél (2020) Előadás, VIII. Miskolci Myeloma Konferencia, Lillafüred, 2020. február 28–29.,

A., Kedves ; Z., Tóth ; T., Pintér ; B., Sánta ; Z., Cselik ; V., Koczka ; D., Sipos ; F., Omar ; G., Bajzik ; J., Hadijev et al. 18F-FDG PET/MR multiparametric measurement of head and neck cancer patients underwent modern 3D based radiotherapy - preliminary results In: Andrea, Santos; MarieClaire, Attard; Marius, Mada; Barbora, Trnena (szerk.) Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine : Technologist abstract book Barcelona, Spanyolország : European Association of Nuclear Medicine (EANM) (2019)

A., Kedves ; Z., Tóth ; T., Pintér ; B., Sánta ; Z., Cselik ; V., Koczka ; D., Sipos ; F., Omar ; G., Bajzik ; J., Hadjiev et al. 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 pp. S886-S887. Paper: TEPS-80 , 1 p. (2019)

Kedves, A ; Vecsera, T ; Sipos, D ; Emri, M ; Tóth, Z ; Koczka, V ; Kelemen, K ; Repa, I ; Kovacs, A 18F-FDG PET/CT based target volume definition in the modern 3D Radiotherapy In: Sn (szerk.) ECR 2019 Bécs, Ausztria : European Society of Radiology (2019)

Kedves, A ; Tóth, Z ; Emri, M ; Sipos, D ; Koczka, V ; Repa, I ; Kovács, Á 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 Paper: B-0882 (2019)

Kedves, A. ; Tóth, Z. ; Emri, M. ; Sipos, D. ; Repa, I. ; Kovács, Á. Biológiai nyirokcsomó céltérfogat meghatározás [18]F-FDG PET/CT alapú képanyagon 3D modern besugárzásban részesülő betegeknél In: MONT XXI. kongresszus 2019 : Absztraktgyűjtemény (2019)

Kedves, András ; Tóth, Zoltán ; Emri, Miklós ; Sipos, Dávid ; Repa, Imre ; Kovács, Árpád Assessment of biological target volume nodal based on [18]F-FDG PET/CT at patients treated with 3d modern radiotherapy In: Klavdija, ČUČEK TRIFKOVIČ; Ines, MLAKAR 11. Študentska konferenca s področja zdravstvenih ved z mednarodno udeležbo : Raziskovanje študentov zdravstvenih ved prispeva k zdravju in razvoju sodobne družbe Maribor, Szlovénia : Univerzitetna založba Univerze v Mariboru (2019)

Zoltán, Tóth ; Gábor, Lukács ; **András, Kedves** ; Miklós, Emri ; Zsolt, Cselik ; Gábor, Toller ; Éva, Ferenczy ; Ferenc, Lakosi ; Janaki, Hadjiev ; Imre, Repa et al. PREDICTIVE ROLE OF FDG PET/CT IN HEAD AND NECK CANCER TREATED WITH RADIOTHERAPY — PRELIMINARY RESULTS NUCLEAR MEDICINE REVIEW: CENTRAL AND EASTERN EUROPE 20 : 2 Paper: T3-2 , 1 p. (2017)

Díjak, ösztöndíjak

Campus Mundi gyakorlati ösztöndíj - Biomedical Engineer Intern - Scholar in the Department of Biomedical Engineering (programme: “artificial intelligence (AI) in medical imaging”) - University of Houston, Houston, Texas, USA
Kibocsátó: Tempus Közalapítvány – 2022 július

Nemzeti Felsőoktatási Ösztöndíj (“Köztársasági ösztöndíj”)
Kibocsátó: Innovációs és Technológiai Minisztérium – 2022 július

MEDISO-Díj
Kibocsátó: Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság 2022 május

Új Nemzet Kiválóság Program
Kibocsátó: Innovációs és Technológiai Minisztérium – 2021 augusztus

Új Nemzet Kiválóság Program
Kibocsátó: Emberi Erőforrás Minisztérium – 2021 augusztus

Shape Your Skills Award European Congress of Radiology 2020
Kibocsátó: European Society of Radiology – 2019 december

Best Paper Abstract Award European Congress of Radiology (ECR) 2019
Kibocsátó: European Society of Radiology (ESR), Bécs, Austria – 2019 március

Országos Tudományos Diákköri Konferencia (“OTDK”) 1. helyezés
Kibocsátó: Országos Tudományos Diákköri Tanács – 2017 május