

Az aminosav-pozitronemissziós tomográfiás mérések klinikai jelentősége a primer rosszindulatú agydaganatok kezelésében

Borbély Katalin dr.¹ ■ Kenessey István dr.^{2, 3}
Fedorcsák Imre dr.⁴ ■ Nagy Dávid Gergő dr.⁴

¹Belügyminisztérium, Miniszteri Kabinet, Budapest

²Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Rákregiszter, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest

⁴Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet, Budapest

Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Az utóbbi évek nagymértékű diagnosztikai és terápiás fejlődésének ellenére a felnőttkori primer malignus agydaganatok heterogenitása és terápiás vezetése jelentős kihívás elé állítja a kezelőorvost. Az elmúlt két évtizedben felhalmozódott kutatás és tapasztalat alapján körvonalazódott azon betegek köre, akik a legtöbbet profitálhatnak a komplex onkológiai kezelésből, és megerősítést nyert, hogy az adekvát terápiás vezetéshez elengedhetetlen a megbízható komplex diagnosztikai háttér. Mindazonáltal – egyes szükséges terápiás lépéseket követően – az „arany standard” mágneses rezonancia (MR) nem képes minden esetben a posztterápiás állapotok pontos megítélésére, diagnosztizálására. A nukleáris medicina és a neuroonkológiai szakmák kollaborációjának köszönhetően ma már egyre több centrumban egyre többféle nyomjelző vegyület érhető el, beleértve az aminosavtrészereket és ezáltal az O-(2-[¹⁸F]fluor-etyl)-L-tirozin radiofarmakkal végzett pozitronemissziós tomográfiás (PET-) vizsgálatokat. A metabolikus állapot, mint a képalkotás egyfajta negyedik dimenziója, az adekvát modern diagnosztika elengedhetetlen része. A fejlett MR-technikák és a PET-alapú (PET/CT, PET/MR) mérések megfelelő nyomjelzővel való kombinálása képes megbízható alapokra helyezni a terápiás döntéseket. A módszer hazai és külföldi gyakorlatának irodalmi áttekintésével és az eddigi retrospektív összegző kutatásunk eredményeinek ismertetésével mutatjuk be az aminosav-PET-alapú hibrid nukleáris medicinai képalkotó vizsgálatok klinikai jelentőségét e betegek terápiás vezetésében. *Orv Hetil.* 2023; 164(32): 1247–1255.

Kulcsszavak: FET PET/CT, glioblastoma, primer malignus agydaganat, MR, neuroonkológia

The clinical impact of amino acid positron emission tomography measurements in the treatment of primary malignant brain tumors

Despite the large-scale diagnostic and therapeutic progress of recent years, the heterogeneity and therapeutic management of adult primary malignant brain tumors pose a significant challenge to the attending physician. Based on the research and experience accumulated over the past two decades, the range of patients who can benefit the most from complex oncology treatment has been outlined, and it has been confirmed that a reliable complex diagnostic background is essential for adequate therapeutic management. However, after some necessary therapeutic steps, the “gold standard” magnetic resonance imaging (MRI) is not always able to accurately assess and diagnose post-therapeutic conditions. Thanks to the collaboration of the nuclear medicine and neuro-oncology professions, more and more types of radiotracer compounds are now available in more and more centers, including amino acid ligands and thus, positron emission tomography (PET) examinations with the radiopharmaceutical O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine. The metabolic state, as a kind of fourth dimension of imaging, is an essential part of adequate modern diagnostics. Combining advanced MRI techniques and PET-based (PET/CT, PET/MRI) measurements with a suit-

able tracer can place therapeutic decisions on a reliable basis. We present the clinical significance of amino acid-PET-based hybrid nuclear medicine imaging studies in the therapeutic management of these patients by reviewing the literature data on the practice of the method in Hungary and abroad and presenting the results of our retrospective summary research so far.

Keywords: FET PET/CT, glioblastoma, primary malignant brain tumors, MRI, neuro-oncology

Borbély K, Kenessey I, Fedorcsák I, Nagy DG. [The clinical impact of amino acid positron emission tomography measurements in the treatment of primary malignant brain tumors]. *Orv Hetil.* 2023; 164(32): 1247–1255.

(Beérkezett: 2023. március 28.; elfogadva: 2023. május 9.)

Rövidítések

^{11}C -MET = ^{11}C -metionin; ^{18}F -DOPA = L-6-[^{18}F]-fluor-3,4-dihidroxifenilalanin; ^{18}F -FDG = [^{18}F]-fluor-dezoxi-glükóz; ^{18}F -FET = O-(2-[^{18}F]-fluor-etil)-L-tirozin; 5-ALA = 5-aminolevulinsav; ADC = (apparent diffusion coefficient) látszólagos diffúziós koefficiens; BTV = (biological tumor volume) biológiai tumortérfogat; CT = (computed tomography) komputer-tomográfia; DWI = (diffusion-weighted imaging) diffúziósúlyozott képalkotás; EGFR = (epidermal growth factor) epidermális növekedési faktor; FLAIR = (fluid-attenuated inversion recovery) folyadékgyengített inverziós helyreállítás; GLOBOCAN = (Global Cancer Observatory) Globális Rák-megfigyelő Intézet; IDH = izocitrát-dehidrogenáz; LAT1 = (L type amino acid transporter 1) L típusú aminosavtranszporter-1; MR = mágneses rezonancia; MRS = (magnetic resonance spectroscopy) mágnesesrezonancia-spektroszkópia; PCV = prokarbazin, lomusztin, vinkrisztin; PET = pozitronemissziós tomográfia; PWI = (perfusion-weighted imaging) perfúziósúlyozott képalkotás; RANO = (Response Assessment in Neuro-Oncology) a neuroonkológiai válasz értékelésére vonatkozó kritériumok; TBR = (tumor-brain ratio) tumor-agyszövet arányszám; TERT = telomeráz reverztranszkriptáz; TMZ = temozolomid; TSPO = transzlokátor protein; T_{max} = (tumor tissue maximum activity) tumorszöveti maximumaktivitás; WM = (white matter) fehérállomány

Az elsődleges rosszindulatú agydaganatok incidenciája viszonylag alacsony, de az életminőségre gyakorolt negatív hatásuk és az igen kedvezőtlen túlélési adatok miatt mégis hatalmas terhet jelentenek mind a társadalom, mind az egészségügyi ellátórendszer, mind a betegek és hozzátartozók számára. Míg a Nemzeti Rákregiszternek az egészségügyi intézmények 2019-ben 1510 új esetet jelentettek, addig a GLOBOCAN 2020. évi becslési adatai Magyarországra 7,9 eset/100 ezer fő éves incidenciát mutattak [1]. Az Amerikai Egyesült Államokban 100 ezer főre vonatkoztatva 7,6-ra, míg az Európai Unióban 9,8-ra becsülték az előfordulást [2]. A felnőttkori primer malignus agydaganatok leggyakrabban előforduló típusai a WHO szerint a grade 3-as és 4-es gliómák. Ezek közül is kiemelkedik a glioblastoma, mivel a diagnózis és a kezelés szempontjából különleges kihívást jelent a betegség megjelenésbeli és viselkedési sokszínűsége, valamint a sokszor biológiaiilag nehezen megvár-

ható terjedési mintázata. A várható kimenetel szempontjából jelentős negatív tényezőt jelent az időskori előfordulás, ráadásul a korcsoportos esetszám a 7. életév-tized környékén tetőzik [1]. Ezzel szemben a pozitív prognosztikai tényezők között a nem elokvens elhelyezkedést és a fiatal életkort lehet megemlíteni [3].

A malignus agydaganatok korszerű diagnosztikája

Az esetek döntő többségében a kivizsgálás megkésve, már az elhúzódó, progresszív fejfájás, epilepsziás roszul-lét vagy fokális neurológiai eltérés (izomgyengeség, látó-térkiesés, beszédzavar) megjelenését követően kezdődik. A diagnózis felállításához vezető egyik legfontosabb első lépés a neurológiai vizsgálatot követő neuroonkológiai „arany standard” kontrasztanyag MR-vizsgálat [4]. Az MR-adatok részletgazdag információt nyújtanak a feltételezett betegség megjelenéséről, annak pontos lokalizációjáról, a nagyerekhez és az elokvens régiókhoz való anatómiai viszonyokról. A rutinvizsgálat során T1-, T1 kontrasztos, T2-, FLAIR-, ADC- és DWI-mérések történnek. A klasszikus értelmezés szerint a széli, gyűrű-szerű kontrasztanyag-halmozás megjelenése és a centrális nekrosis vetíti előre a kevésbé differenciált (‘high-grade’) tumor jelenlétét, míg a halmozást nem mutató tumorokat differenciáltabb (‘low-grade’) entitással hoz-zák összefüggésbe. Az MR-mérési technikák fejlődésé-nek köszönhetően megjelentek olyan új szekvenciák (PWI, MRS stb.), amelyekből dinamikus és/vagy meta-bolikus adatok nyerhetők, és egyes irodalmi adatok alap-ján akár a genetikai statusra is lehet következtetni [5, 6]. Az így nyert paraméterek a lokális véráramlást mutatják, bizonyos metabolitok koncentrációja alapján követke-ztetnek a laesio dignitására [7]. A módszer korlátját az jelenti, hogy a megbízható mérésekhez elengedhetetlen az intakt vér-agy-gát funkció.

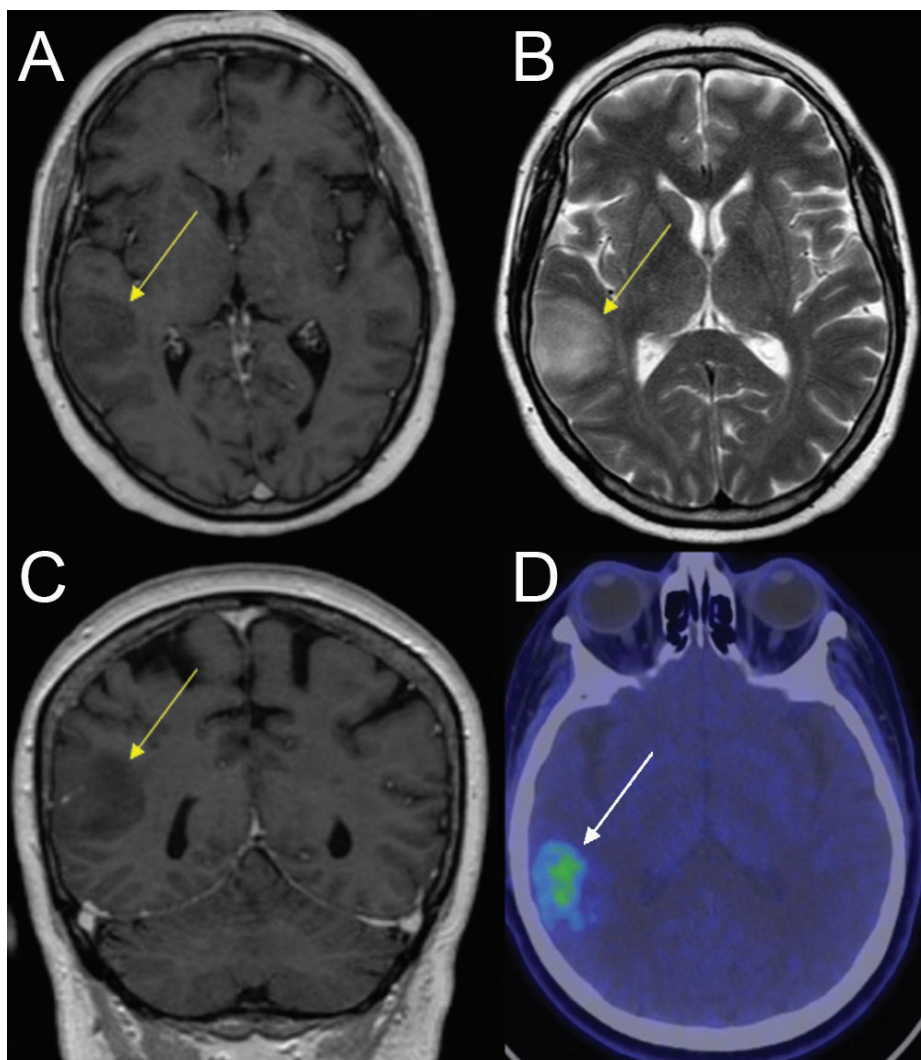
Régóta ismert tény, hogy az anaplasztikus, tehát a 3. grádusú gliómák mintegy 40%-ában fordulhat elő a hal-mozás hiánya [8–10] (1. és 2. ábra). További problémát jelenthet, hogy a különböző terápiás lépések (műtét, su-gár- és kemoterápia) negatívan befolyásolhatják a vér-agy-gát funkcióját, rontva ezáltal a mérési eredmények

érzékenységét, pontosságát, megbízhatóságát. A leggyakoribb diagnosztikai kihívást jelentő esetek a pseudo-progresszió, amikor is valós, viabilis tumornövekedés nélkül jelenik meg a progresszív halmozás, illetve a pseudoregresszió, amikor a neovascularisatiót gátló szer miatt csökken a vér–agy–gát permeabilitása, és valódi tumorfolumen-változás nélkül csökken a halmozó térfogat [11].

Az MR-től merőben eltérő módszertanra épülő, PET-alapú mérések szöveti sejtszinten, illetve anyagcsereszinten nyújtanak funkcionális, számszerű adatokat, amelyek a folyamatok pontos megítéléséhez szükségesek, és a párhuzamosan alkalmazott CT/MR segítségével a morfológiai viszonyok is pontosan feltérképezhetők. A klasszikus onkológiában, a teljestest-vizsgálatokban alkalmazott ^{18}F -FDG PET-trészt az agydaganatok diagnosztikájában limitáltan alkalmazzák (kivéve a biopsziavételi

hely meghatározásához), mivel a szürkeállomány nyugalmi állapotban is magas fiziológiás aktivitást mutat. Ez a tény nagymértékben megnehezíti a PET kiértékelését, nagy gyakorlattal és tapasztalattal rendelkező neuronukleáris szakemberekre van szükség, különösen a kis kiterjedésű és jelentős corticalis reprezentációt mutató tumrok értékelésekor.

Részen ezért is jelentett nagy áttörést az aminosav-, a proteinmetabolizmust jelölő trészereknek az 1990-es években kezdődött fejlesztése. Az aminosavtrészerek kapcsán *in vitro* és *in vivo* is igazolták az aminosavligandok vér–agy–gát funkciótól független, jelentős tumor-szövet-halmozását, illetve a neoplasztikus és nem tumoros területek nagy kontraszttal ábrázolódó biológiaiaktivitás-különbségét. A fehérjetranszport fő mechanizmusát a Na^+ -független LAT1-fehérje jelenti, de a folyamatban kisebb részben Na-dependens mechanizmusok is részt



1. ábra

MR: jobb oldali gyrus angularis területi, kontrasztanyagot nem halmozó (A), inhomogén T1-jelmenetet mutató, T2-hiperintenzitású tumor, (B) axialis sík, (C) coronalis sík (sárga nyíl). FET-PET/CT (D): közepes intenzitású, kissé egyenetlen szélű és eloszlású, a szignifikancia szintjét elérő (TBRmax: 2,6) trészerfelvétel (fehér nyíl). Műtéti szövettan: IDH-negatív glioblastoma (grade 4-es, Ki-67: 25–30%)

CT = komputertomográfia; FET = O-(2-[^{18}F]fluor-etil)-L-tirozin; IDH = izocitrát-dehidrogenáz; MR = mágneses rezonancia; PET = pozitronemissziós tomográfia; TBR = tumor-agyszövet arányszám

vehetnek [12–15]. Több munkacsoport igazolta, hogy az aminosav-alapú PET/CT mérések a daganatos szövet kiterjedését, körülhatárolását bármely képalkotó eljárásnál nagyobb diagnosztikai pontossággal, megbízhatóbban ítélik meg. Az aminosav-PET alapján detektált valódi tumorméret sok esetben meghaladják az MR által vizualizált laesio határait [16, 17].

Az elmúlt másfél évtizedben három aminosavtrészer vált világszerte elfogadottá [18–20]. A legelső és azóta is referenciaként használt, széles körben alkalmazott radioligand, a ^{11}C -metionin (^{11}C -MET). A kiváló diagnosztikai tulajdonságokkal rendelkező radiofarmakon felezési ideje 20 perc, ami megnehezíti a gyakorlati alkalmazását, mivel ugyanis nem szállítható messzire, helyszíni ciklotron jelenlétét teszi szükségessé. A ^{18}F -FET 110 perces felezési ideje szélesebb körű alkalmazást tesz lehetővé, és a diagnosztikai érzékenység tekintetében hasonló tulajdonságokkal rendelkezik. A kutatások és a felhasználás során a ^{18}F -DOPA trészer alkalmazása esetén hasonló diagnosztikai eredményeket találtak, azonban a striatumterületi fiziológiás halmozás limitálja az e területi laesiók esetében a biztos diagnosztikai pontosságot.

Az elmúlt másfél évtizedben a patológiai diagnosztika is jelentős fejlődésen ment keresztül, hiszen a WHO három alkalommal is frissítette a központi idegrendszeri tumorok klasszifikációjáról szóló ajánlását [21]. A legutolsó, ötödik ajánlást 2021-ben közzétették, mely kiadás abból a szempontból úttörő, hogy a genetikai eltéréseket a tényleges hisztopatológiai eltérésekkel egy szintre vagy néhány kivételes esetben akár fölé is helyezi, így próbáltak homogénebb diagnóziscsoportokat alkotni a várható biológiai viselkedésnek megfelelően. A genetikai eltérések közül is kiemelkedik az IDH-mutáció és az 1p/19q codeletio vizsgálata. Az optimális terápia megválasztásának, a várható hatékonyság megítélésének, illetve a prognosztikának a szempontjából további fontos genetikai paraméter az EGFR és a TERT [22, 23]. További fontos újdonság, hogy a szekunder vagy IDH-pozitív glioblastoma mint entitás megszűnt, ez a továbbiakban grade 4-es astrocytoma diagnózisként szerepel [21].

Az agydaganatok komplex terápiás megközelítési lehetőségei

A 'high-grade' gliomák sebészi ellátása csak bizonyos részét jelenti a neuroonkológiai terápiának. A stereotaxiás biopszia vagy a nyílt sebészi eltávolítás útján nyert minta szövettani diagnózist követően szükséges elindítani a komplex onkológiai kezelést. Glioblastoma esetén 2006 óta beszélhetünk az áttörő eredményeket hozó, Stupp-protokoll szerinti adjuváns terápiáról: ez 30 alkalmas konformális sugárkezelést jelent kis dózisú TMZ-kemoterápiával kiegészítve, amelyet helyi gyakorlattól függően 6–12 ciklus teljes dózisú TMZ-kezelés követ [24]. A CATNON klinikai vizsgálat bizonyította ugyanezen séma terápiás előnyét grade 3-as astrocytomák esetén is [25]. A kezelés során a terápia hatásosságának ellenőrzé-

sére 3 havonta történik rutinszerű koponya-MR-vizsgálat. A kezelés idején jelentkező epilepsziás rosszullét kedvezőtlen előjel, mely a biológiai progressziót mutathatja [26]. Az első vonalbeli kemoterápia mellett észlelt progresszió esetén másodvonalban a daganatos neovascularizációt célzó bevacizumab jön szóba. Fontos megjegyezni, hogy a jelenlegi protokollok alapján bevacizumab kizárólag grade 4-es szövettani eredmény esetén adható. Oligodendroglioma-vonal esetén kevésbé egyértelmű a kemoterápiás ajánlás, a konformális irradiációt követően PCV- és TMZ-kezelés is megkezdhető. A reoperáció 1 év feletti túlélés, megtartott neurológiai status (Karnofsky-pontszám ≥ 70) és operábilis lokalizáció esetén mérlegelendő. A reirradiáció időzítését illetően megoszlanak a vélemények, mivel a túlélés szempontjából egyértelmű előnye statisztikailag nem volt igazolható. A hazai gyakorlatban a korábbi kezelést követő 3–5 éves túlélés esetén mérlegelhető, de figyelembe kell venni a korábbi sugárterápiás tervet és az alkalmazott dózisokat [27, 28].

Az aminosav-PET/CT szerepe a gliomák diagnosztikájában

A 'high-grade' gliomák radiológiai vizsgálatának régóta fennálló kérdésköre a teljes, biológiaiilag aktív, viabilis tumor kiterjedésének pontos meghatározása. A korábbi évek sebészi reszekciós tapasztalata indirekt módon bizonyította, hogy a halmozó laesio MR/CT mérése nem egyezik a tumor valódi kiterjedésével, mivel a recidívák a leggyakrabban a korábbi reszekciós üreg 1,5–2 cm-es környezetéből kerültek ki. Kísérletes jelleggel több munkacsoport is próbálkozott a szupramaximális reszekció lehetőségével, a műtési terület kiterjesztése általában a FLAIR/T2 (MR) hiperintenzitást mutató területeket érintette – természetesen respektálva a funkcionalitást [29–31]. Mindazonáltal, a retrospektív statisztikai elemzések vegyes eredményeket mutattak, a kiterjesztett reszekció ugyanis nem egyértelműen társult kedvezőbb kimenetellel [32].

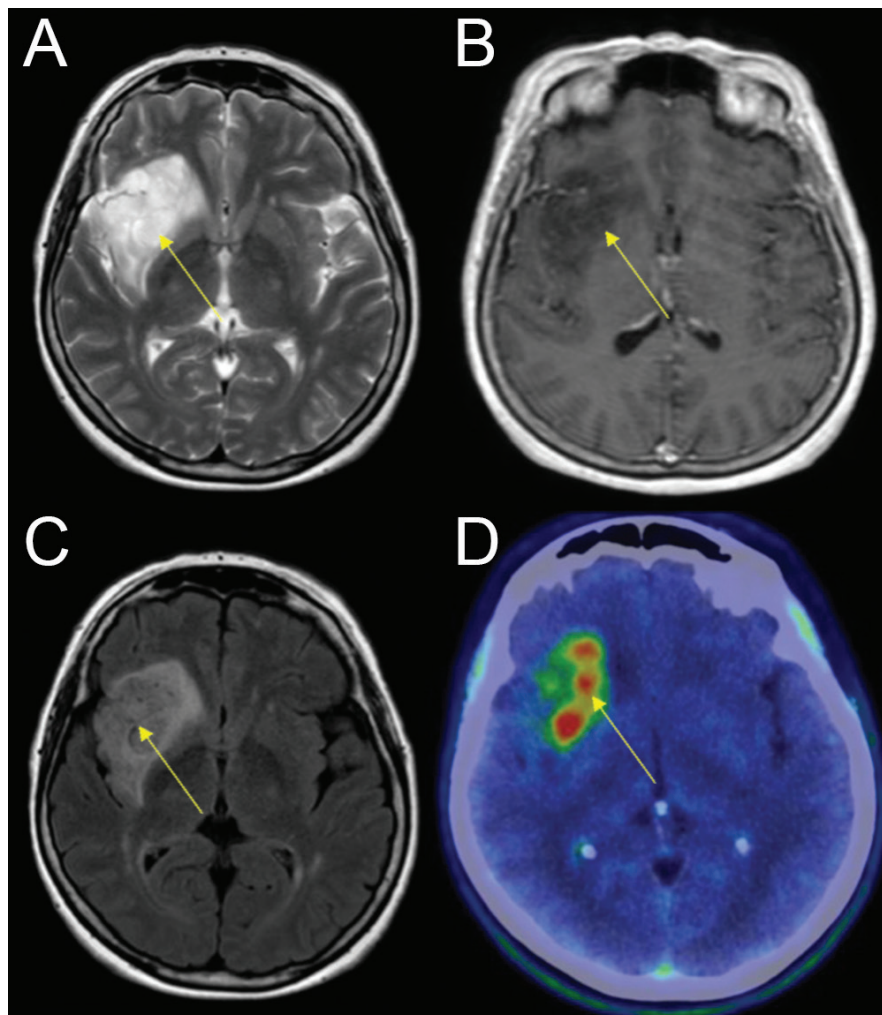
A metabolikus képalkotó vizsgálatok, köztük is az aminosav-PET-vizsgálatok óriási előnye és egyik legnagyobb klinikai jelentősége, hogy képesek a teljes biológiaiilag aktív tumortérfogat azonosítására [16]. A protein-metabolikus, illetve aminosav-PET-vizsgálati módszer minden központi idegrendszeri állományi tumor esetében hasznos lehet. Az eljárás kiváltképp fontos a diffúz, infiltratív, az MR-képeken „rosszul körülírt laesiók” esetében, amelyeknél elsősorban a műtési beavatkozás elbírálását, tervezését segítheti. Megjegyzendő, hogy a funkcionalitás megtartása miatt sebészileg mindenképpen szükséges az elokvens területek maximális respektálása. A növekvő számú FET-PET/CT vizsgálatok alapján tervezett és 5-ALA segítségével végzett műtési eltávolítások kedvező közép- és hosszú távú eredményeket mutatnak [33]. Mindezt alátámasztandó több szerző is úgy találta, hogy a túlélés statisztikailag egyik legerősebb prognosztikai faktora a közvetlenül a műtést követően mért bio-

lógiai tumortérfogat (BTV) [34, 35]. Az adekvát sugárterápiás terv felállítása is ezen paraméter, illetve a PET-mérés alapján kell hogy történjen [36]. A BTV a 'low-grade' gliomák esetében is jelentőséggel bír, a valódi R0-reszekció ugyanis a teljes gyógyulás lehetőségét is felveti.

A hagyományos glükózmolekulás vizsgálatokkal ellentétben az agyi aminosav-PET-alapú mérések során nem a fehérállományi (WM) trésszerfelvételhez viszonyított, maximális tumorszöveti (TTmax) halmozási (trésszerfelvételi) értékarányokkal (TTmax/WM) dolgozunk, hanem az ellenoldali tükkörregióhoz, az egészséges agyszöveti állományhoz viszonyítjuk a trésszerfelvétel mértékét és jellegét, ami alapján megkapjuk a tumor-agyszövet arányszámot (TBR) [16]. További technikai, de nem elhanyagolható kérdés, hogy dinamikus vagy statikus mérés történik-e. A statikus vizsgálat (adatgyűjtés)

során a radiofarmakon beadását követően standard idővel történik a mérés, szemben a dinamikus vizsgálat, amelynél sorozatfelvételek készülnek. Az utóbbiak alapján aktivitási görbe készül, amely lehetővé teszi a metabolikus aktivitás megítélését. Ismert 'high-grade' tumorok esetén megfelelő és elegendő a statikus mérés, míg a 'low-grade' entitások esetében csak dinamikus mérések alapján kaphatunk korrekt adatokat a metabolikus aktivitásról [37, 38].

Az elmúlt évtizedben az aminosav-PET/CT klinikai jelentőségét illető vizsgálati tapasztalatok és tudományos összefoglalók főleg a komplex onkológiai terápiával kapcsolatos eredményekre fókuszáltak [39]. Megállapítható, hogy az onkológiai kezelésből azok a betegek profitálhatnak a legtöbbet, akiknél időben megtörténik a 'high-grade' transzformáció felismerése – ezt a célt szolgálta a szövettani klasszifikáció fejlesztése is. Számos statisztikai



2. ábra

MR: jobb oldali insularis, T2-hiperintenzív (A), kontrasztanyagot nem halmozó (B), FLAIR-mérésen szintén magas jelű tumor (C) (sárga nyíl), mérsékelt térszűkülettel. Konzervatív sebészti döntés: a nagy perioperatív rizikó miatt szövettani verifikáció és komplex onkológiai kezelés. FET-PET/CT (D): a laesio medialis részén gyöngyfüzér szerű, intenzív (TBRmax: 3,98, fehér nyíl), egyenetlen metabolikus aktivitás. PET/CT fúzió vezérelte stereotaxiás biopszia. Szövettan: anaplasztikus oligodendroglioma (grade 3-as, Ki-67: 25%)

CT = komputertomográfia; FET = O-(2-[¹⁸F]fluor-etil)-L-tirozin; FLAIR = folyadékgyengített inverziós helyreállítás; MR = mágneses rezonancia; PET = pozitronemissziós tomográfia; TBR = tumor-agyszövet arányszám

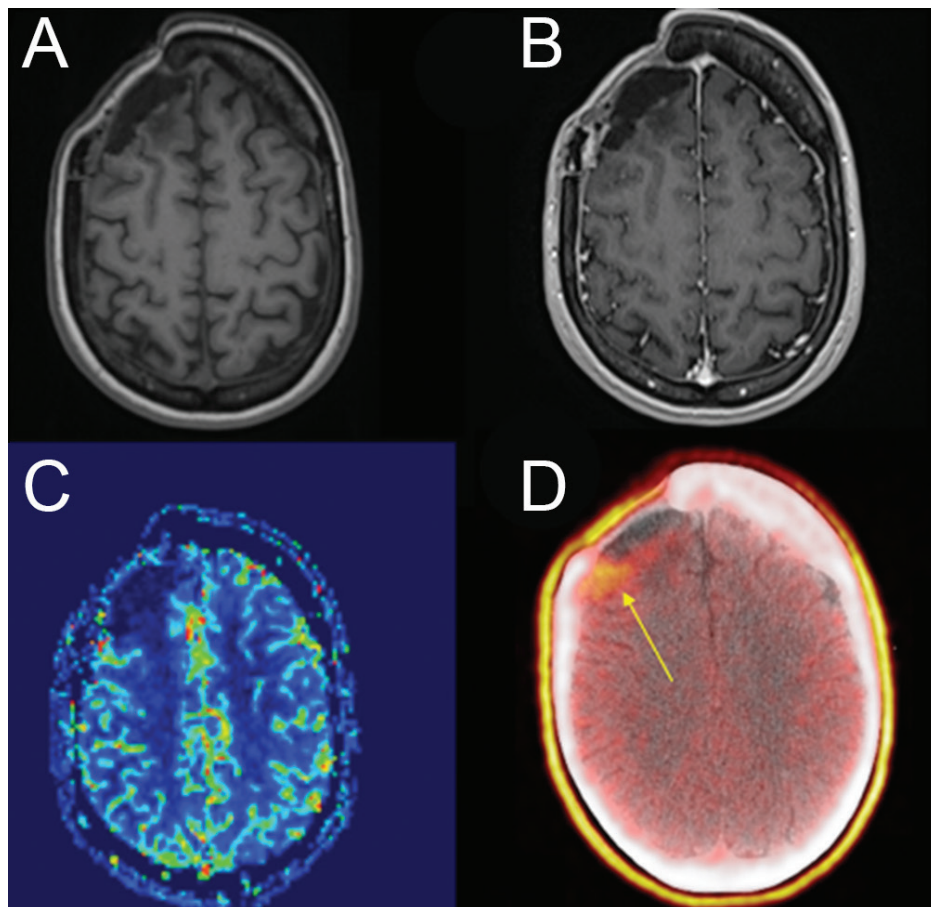
elemzés igazolta, hogy a biológiai transzformáció detektálásában a PET/CT eredményesebb és szenzitívebb, mint a klasszikus vagy modern MR-mérési technikák [39–41] (3. ábra).

Az elokvens területi, nem halmazó, 'low-grade' malignitásának imponáló laesiók esetén visszatérő probléma, hogy a szövettani verifikáció melyik területből, régióból történjen. A PET-alapú mérések, feltérképezések alapján könnyen azonosíthatók a metabolikusan legaktívabb régiók, az úgynevezett „hot spot”-ok, ami által lehetőség nyílik a tumorok megfelelő diagnosztizálására, elkerülve az 'undergrading' lehetőségét (2. ábra).

Saját, kétéves periódust felölelő retrospektív vizsgálataink során a primer terápiás lépést meghatározó kontrasztos/perfúziós MR-vizsgálat hatékonyságát hasonlítottuk a FET-PET/CT adataihoz. A vizsgálati fókusz a 'high-grade', onkológiai terápiát igénylő tumoros esetek adekvát azonosítása volt. 166 beteg vizsgálata során 29 esetben történt sebészi intervenciót megelőzően aminosav-PET-vizsgálat. Megállapítottuk, hogy a FET-PET/CT főleg a szenzitivitás (100% vs. 52,9% és 36,26%) és a negatív prediktív érték (100% vs. 38,46% és 41,67%)

terén mutat jelentős előnyt a kontrasztos, illetve a perfúziós MR-vizsgálatokhoz képest. Ezzel szemben a FET-PET/CT alulmaradt a specificitást (40% vs. 83,33% és 100%) és a pozitív prediktív értéket (84,21% vs. 90% és 100%) illetően [42]. Eredményeink megerősítik, hogy a két különböző 'high-tech' modalitás együtt alkalmazva képes optimalizálni a diagnosztikai minőségi mutatókat, és különösen fontos, hogy e területeken nagy tapasztalattal rendelkező szakemberekre van szükség. Azon esetekben, amelyeknél mindkét technikából származó mérési adatokra szükség van, a PET/MR technológia alkalmazása indikálandó [43].

A korábbi nómenklatúrához híuen a 'high-grade' gliomák az aminosav-PET/CT kapcsán is bizonyítják sokszínű megjelenési formájukat, biológiai magatartásukat, viselkedésüket (1–3. ábra). Tapasztalati tudásból tudjuk, hogy léteznek FET-negatív gliomák is: ezek előfordulását a szakirodalom a 'low-grade' csoportban 30%-ra, míg a 'high-grade' tumorok esetében 5%-ra teszi [44, 45]. Ennek magyarázatát egyelőre nem sikerült egyértelműen azonosítani, ugyanis a FET fő transzporterének számító LAT1-protein expressziójában nem találtak érdemi kü-



3. ábra

Jobb oldali frontális, grade 3-as oligodendroglioma miatt adjuváns kemoterápiával kezelt beteg. Kontroll-koponya-MR: natív (A), kontrasztos (B) és perfúziós méréseken (C) békés szélű reszekciós üreg. A felmerülő terápiaszünet miatt készült FET-PET/CT (D): az üreg laterális széli részén a szignifikancia szintjét elérő trézerhalmozás (nyíl, TBRmax: 1,82). A reoperáció viabilis tumorrecidívát igazolt, Ki-67: 15%

CT = komputertomográfia; FET = O-(2-[¹⁸F]fluor-etil)-L-tirozin; MR = mágneses rezonancia; PET = pozitronemissziós tomográfia; TBR = tumor-agyszövet arányszám

lönbséget a FET-negatív és a FET-pozitív tumorok között [45–47]. Az úgynevezett photopeniás, vagy FET-negatív esetekben a trézerfelvétel szintje nem éri el az ellenoldali ép állomány alapszintjét sem, ebből kifolyólag a TBR értéke 1 alatti lesz. Annyi azonban a vonatkozó irodalomból és saját tapasztalatainkból ismert, hogy ezen laesiók esetében gyakoribb utánkövetés szükséges, ugyanis az izometabolikus tumorokhoz képest statisztikailag szignifikánsan rövidebb idő alatt várható a 'high-grade' transzformáció [44, 46, 47]. Bár a tumorok biológiai tulajdonságait, viselkedési formáit nem lehet egységesíteni, a jelenlegi kutatások folyamatosan újabb trézeres fejlesztésre irányulnak, amelyeket a gliális tumorok biológiai különbsége ellenére is széles körben lehetne alkalmazni bizonyos kérdések megválaszolására. Jelenleg ígéretesnek véleményezik a ^{18}F -GE-180 nevű TSPO-ligandot [48–50].

A neuroonkológiai terápia egyik legnagyobb kihívása a sugár- és kemoterápiás kezelések után/közben történő, metabolikusan adekvát képalkotás. Mivel a vér-agy-gát funkciója ezen beavatkozások során többszörösen sérül, a kontrasztos és perfúziós MR-vizsgálatok diagnosztikai értéke is csökken. Gyakorlott neuroradiológiai ismeretekkel sem lehetséges minden korai recidíva/progresszió időbeli felismerése. Mindazonáltal időnként klinikai jelek – például új keletű epilepszia vagy a korábban beállított gyógyszer mellett rohamtevékenység megjelenése – is segíthetnek a progresszió felismerésében [26]. Ezzel szemben az aminosav-PET-alapú mérések során adekvát metabolikus képhez juthatunk, amely segítheti a pozitív vagy negatív terápiás válasz megítélését is [51, 52]. Az elmúlt bő 10 év tudományos kutatómunkája alapján a PET/RANO munkacsoport hivatalos ajánlást adott ki az aminosav-PET/CT onkológiai kezelés alatti alkalmazásáról, mely részletesen bemutatja a rendelkezésre álló evidenciák szintjét is [36]. A proteinmetabolikus PET képalkotó módszert a legerősebb megalapozottsággal a sugárterápiás céltér fogat meghatározására, a daganat pontos körülhatárolására, a sugárkezelésre adott terápiás válasz megítélésére és a sugárnekrotikus és a valódi tumorrecidíva elkülönítésére ajánlják.

A fentiek jól mutatják, hogy az aminosav-PET-alapú módszereknek, így a FET-PET/CT-nek a neuroonkológiai gyakorlatba történő beépítése jelentős klinikai előnyökkel jár. A módszer gazdasági előnyének bizonyítása azonban jóval nehezebb kérdésnek bizonyult. Egy németországi munkacsoport azt tanulmányozta, hogy hány beteget kell megvizsgálni a FET-PET/CT módszerével ahhoz, hogy elkerüljék a téves diagnózist. Megállapították, hogy a metabolikus PET költséghatékonysági hányadosa 6500 € [53]. Egy belga kutatásban a TMZ-kezelés közbeni terápiára „nem reagálók” azonosítását célzó FET-PET/CT vizsgálatok esetében 1360 €/életév/nonresponder rátát kaptak [54].

Az aminosav-PET-, illetve a jelen cikkben elsődlegesen tárgyalt FET-PET/CT vizsgálatoknak is vannak korlátaik: a felbontás elmarad az MR teljesítményétől, mely

probléma hangsúlyozottabban a hátsó koponyaárok területén jelentkezik. A két 'high-tech' módszer: a PET és az MR előnyeit és hátrányait összegezve elmondható, hogy az optimális kép a szimultán alkalmazástól, a PET/MR technológiától várható [38]. Nagymértékben korlátozó tényező azonban, hogy a FET-PET/CT módszer hozzáférhetősége egyelőre meg sem közelíti az MR-vizsgálatét, aminek legfőbb okai között áll, hogy jelenleg az eljárás társadalombiztosítási finanszírozása nincs teljesen megoldva. Tekintve, hogy a nemzetközi tapasztalatok a betegvezetés szempontjából a proteinmetabolikus PET-vizsgálatok egyértelmű előnyét bizonyítják, a befogadás egyre sürgetőbbé válik, melynek során megfontolandó a PET/CT jelenlegi indikációs körének kibővítése, a vizsgálat szélesebb körben történő hazai alkalmazása is.

Következtetés

A proteinmetabolikus PET képalkotó módszert a legerősebb megalapozottsággal a sugárterápiás céltér fogat meghatározására, a daganat pontos körülhatárolására, a sugárkezelésre adott terápiás válasz megítélésére és a sugárnekrotikus és a valódi tumorrecidíva elkülönítésére ajánlják. A FET-PET/CT vizsgálatokkal az elmúlt három és fél évben szerzett tapasztalataink alapján kijelenthető, hogy jól integrálható a komplex onkológiai kezelést meghatározó munkacsoport (neuroradiológus, idegsebész, patológus, nukleáris medicinai specialista) működésébe. Végeredményben tehát a FET-PET segítségével nagymértékben biztosítható a racionalizált és evidenciaalapú neuroonkológiai terápia vezetés.

Anyagi támogatás: A szerzők a cikk megírásáért anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: Az eredeti kézirat elkészítése: B. K., N. D. G. Szakmai véleményezés: B. K., K. I., F. I. A végleges kézirat elkészítése: B. K., N. D. G. A képanyag összeállítása: N. D. G. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: N. D. G. tudományos tevékenységéért a Scanomed Kft.-től szponzorációban részesült. A többi szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] National Cancer Registry 2019. [Nemzeti Rákregiszter 2019.] Available from: <https://stat.nrr.hu/> [accessed: 7 May, 2023]. [Hungarian]
- [2] World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, Hungary, both sexes, all ages (excl. NMSC). Globocan, cancer today. Lyon, 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=348&populations=348&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=

- 17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1 [accessed: 7 May, 2023].
- [3] Abedi AA, Grunnet K, Christensen IJ, et al. A prognostic model for glioblastoma patients treated with standard therapy based on a prospective cohort of consecutive non-selected patients from a single institution. *Front Oncol.* 2021; 11: 597587.
 - [4] Mangel L, Sipos L, Fedorcsák I, et al. The possibilities of fractionated external beam repeat irradiation of relapsed primary brain tumours: the first Hungarian experience. [Az ismételt frakcionált külső sugárkezelés (reirradiáció) elsődleges központi idegrendszeri daganatok kiújulásának kezelésére: az első hazai tapasztalatok.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 1843–1849. [Hungarian]
 - [5] Andronesi OC, Arrillaga-Romany IC, Ly KI, et al. Pharmacodynamics of mutant-IDH1 inhibitors in glioma patients probed by *in vivo* 3D MRS imaging of 2-hydroxyglutarate. *Nat Commun.* 2018; 9: 1474.
 - [6] Cha S. Perfusion MR imaging of brain tumors. *Top Magn Reson Imaging.* 2004; 15: 279–289.
 - [7] Chourmouzi D, Papadopoulou E, Marias K, et al. Imaging of brain tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014; 23: 629–684.
 - [8] Scott JN, Brasher PM, Sevic RJ, et al. How often are non-enhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002; 59: 947–949.
 - [9] Eichberg DG, Di L, Morell AA, et al. Incidence of high grade gliomas presenting as radiographically non-enhancing lesions: experience in 111 surgically treated non-enhancing gliomas with tissue diagnosis. *J Neurooncol.* 2020; 147: 671–679.
 - [10] Lasocki A, Gaillard F. Non-contrast-enhancing tumor: a new frontier in glioblastoma research. *Am J Neuroradiol.* 2019; 40: 758–765.
 - [11] Thust SC, Van Den Bent MJ, Smits M. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* 2018; 48: 571–589.
 - [12] Hawkins RA, O’Kane RL, Simpson IA, et al. Structure of the blood–brain barrier and its role in the transport of amino acids. *J Nutr.* 2006; 136(1 Suppl): 218S–226S.
 - [13] Heiss P, Mayer S, Herz M, et al. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine *in vitro* and *in vivo*. *J Nucl Med.* 1999; 40: 1367–1373.
 - [14] Stegmayer C, Willuweit A, Lohmann P, et al. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) in neurooncology: a review of experimental results. *Curr Radiopharm.* 2019; 12: 201–210.
 - [15] Wiriyasermkul P, Nagamori S, Tominaga H, et al. Transport of 3-fluoro-L- α -methyl-tyrosine by tumor-upregulated L-type amino acid transporter 1: a cause of the tumor uptake in PET. *J Nucl Med.* 2012; 53: 1253–1261.
 - [16] Lohmann P, Stavrinou P, Lipke K, et al. FET PET reveals considerable spatial differences in tumour burden compared to conventional MRI in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 591–602.
 - [17] Song S, Cheng Y, Ma J, et al. Simultaneous FET-PET and contrast-enhanced MRI based on hybrid PET/MR improves delineation of tumor spatial biodistribution in gliomas: a biopsy validation study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47: 1458–1467.
 - [18] Borbély K, Nyáry I, Tóth M, et al. Optimization of semi-quantification in metabolic PET studies with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and ¹¹C-methionine in the determination of malignancy of gliomas. *J Neurol Sci.* 2006; 246: 85–94.
 - [19] Borbély K, Wintermark M, Martos J, et al. The pre-requisite of a second-generation glioma PET biomarker. *J Neurol Sci.* 2010; 298: 11–16.
 - [20] Gulyás B, Nyáry I, Borbély K. FDG, MET or CHO? The quest for the optimal PET tracer for glioma imaging continues. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008; 4: 470–471.
 - [21] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23: 1231–1251.
 - [22] Richardson TE, Kumar A, Xing C, et al. Overcoming the odds: toward a molecular profile of long-term survival in glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020; 79: 1031–1037.
 - [23] Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1373–1385.
 - [24] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987–996.
 - [25] Van den Bent MJ, Tesileanu CM, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 813–823.
 - [26] Toledo M, Sarria-Estrada S, Quintana M, et al. Prognostic implications of epilepsy in glioblastomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015; 139: 166–171.
 - [27] Kazmi F, Soon YY, Leong YH, et al. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2019; 142: 79–90.
 - [28] Minniti G, Niyazi M, Alongi F, et al. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol.* 2021; 16: 36.
 - [29] Certo F, Altieri R, Maione M, et al. FLAIReotomy in supramarginal resection of glioblastoma correlates with clinical outcome and survival analysis: a prospective, single institution, case series. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2021; 20: 151–163.
 - [30] Guerrini F, Roca E, Spena G. Supramarginal resection for glioblastoma: it is time to set boundaries! A critical review on a hot topic. *Brain Sci.* 2022; 12: 652.
 - [31] Verger A, Filss CP, Lohmann P, et al. Comparison of (18)F-FET PET and perfusion-weighted MRI for glioma grading: a hybrid PET/MR study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 2257–2265.
 - [32] de Leeuw CN, Vogelbaum MA. Supratotal resection in glioma: a systematic review. *Neuro Oncol.* 2019; 21: 179–188.
 - [33] Mütther M, Koch R, Weckesser M, et al. 5-aminolevulinic acid fluorescence-guided resection of ¹⁸F-FET-PET positive tumor beyond gadolinium enhancing tumor improves survival in glioblastoma. *Neurosurgery* 2019; 85: E1020–E1029.
 - [34] Rosen J, Stoffels G, Lohmann P, et al. Prognostic value of pre-irradiation FET PET in patients with not completely resectable IDH-wildtype glioma and minimal or absent contrast enhancement. *Sci Rep.* 2021; 11: 20828.
 - [35] Ort J, Hamou HA, Kernbach JM, et al. ¹⁸F-FET-PET-guided gross total resection improves overall survival in patients with WHO grade III/IV glioma: moving towards a multimodal imaging-guided resection. *J Neurooncol.* 2021; 155: 71–80.
 - [36] Galldiks N, Niyazi M, Grosu AL, et al. Contribution of PET imaging to radiotherapy planning and monitoring in glioma patients – a report of the PET/RANO group. *Neuro Oncol.* 2021; 23: 881–893.
 - [37] Stegmayer C, Stoffels G, Filß C, et al. Current trends in the use of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([¹⁸F]FET) in neurooncology. *Nucl Med Biol.* 2021; 92: 78–84.
 - [38] van de Weijer T, Broen MP, Moonen RP, et al. The use of ¹⁸F-FET-PET-MRI in neuro-oncology: the best of both worlds – a narrative review. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 1202.
 - [39] Prather KY, O’Neal CM, Westrup AM, et al. A systematic review of amino acid PET in assessing treatment response to temozolomide in glioma. *Neurooncol Adv.* 2022; 4: vdc008.
 - [40] Dunet V, Rossier C, Buck A, et al. Performance of ¹⁸F-fluoroethyl-tyrosine (¹⁸F-FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med.* 2012; 53: 207–214.

- [41] Pichler R, Dunzinger A, Wurm G, et al. Is there a place for FET PET in the initial evaluation of brain lesions with unknown significance? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1521–1528.
- [42] Nagy DG, Fedorcsák I, Bagó AG, et al. Therapy defining at initial diagnosis of primary brain tumor. The role of ^{18}F -FET PET/CT and MRI. *Biomedicines* 2023; 11: 128.
- [43] Tóth Z, Lukács G, Cselik Z, et al. Hungarian clinical application opportunities of PET/MR imaging and first experiences. [A PET/MR képalkotás magyarországi klinikai alkalmazásának lehetőségei, első tapasztalatai.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1375–1384. [Hungarian]
- [44] Galldiks N, Unterrainer M, Judov N, et al. Photopenic defects on O-(2-[^{18}F]-fluoroethyl)-L-tyrosine PET: clinical relevance in glioma patients. *Neuro Oncol.* 2019; 21: 1331–1338.
- [45] Vettermann FJ, Diekmann C, Weidner L, et al. L-type amino acid transporter (LAT) 1 expression in ^{18}F -FET-negative gliomas. *EJNMMI Research* 2021; 11: 124.
- [46] Galldiks N, Verger A, Zaragori T, et al. Comment on “Hypometabolic gliomas on FET-PET – is there an inverted U-curve for survival?”. *Neuro Oncol.* 2019; 21: 1612–1613.
- [47] Kamson DO. Hypometabolic gliomas on FET-PET – is there an inverted U-curve for survival? *Neuro Oncol.* 2019; 21: 1221–1222.
- [48] Galldiks N, Langen KJ, Albert NL, et al. Investigational PET tracers in neuro-oncology – what’s on the horizon? A report of the PET/RANO group. *Neuro Oncol.* 2022; 24: 1815–1826.
- [49] Kaiser L, Holzgreve A, Quach S, et al. Differential spatial distribution of TSPO or amino acid PET signal and MRI contrast enhancement in gliomas. *Cancers* 2021; 14: 53.
- [50] Unterrainer M, Fleischmann DF, Diekmann C, et al. Comparison of ^{18}F -GE-180 and dynamic ^{18}F -FET PET in high grade glioma: a double-tracer pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46: 580–590.
- [51] Ceccon G, Lohmann P, Werner JM, et al. Early treatment response assessment using ^{18}F -FET PET compared with contrast-enhanced MRI in glioma patients after adjuvant temozolomide chemotherapy. *J Nucl Med.* 2021; 62: 918–925.
- [52] Van Dijken BR, van Laar PJ, Holtman GA, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging techniques for treatment response evaluation in patients with high-grade glioma, a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017; 27: 4129–4144.
- [53] Heinzel A, Stock S, Langen KJ, et al. Cost-effectiveness analysis of FET PET-guided target selection for the diagnosis of gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39: 1089–1096.
- [54] Baguet T, Verhoeven J, De Vos F, et al. Cost-effectiveness of [^{18}F] fluoroethyl-L-tyrosine for temozolomide therapy assessment in patients with glioblastoma. *Front Oncol.* 2019; 9: 814.

(Borbély Katalin dr.,
Budapest, József A. u. 2–4., I. em. 100., 1051
e-mail: dr.borbely.katalin@gmail.com)

„Quod quisque amat laudando commendat sibi.”
(Ki-ki dicsérgeti, amit szeret, úgy ajánlja magának.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.