

A ^{18}F -FDG PET/CT klinikai alkalmazása és lehetőségei a sarcomák kezelésében

Borbély Katalin¹, Németh Zsuzsanna², Kásler Miklós³

¹Országos Onkológiai Intézet, PET/CT Ambulancia, ²Szent Margit Kórház Onkológiai Osztály, ³Országos Onkológiai Intézet, Igazgatóság, Budapest

A ^{18}F -fluorodezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia (^{18}F -FDG PET/CT) in vivo nem invazív módon detektálja és kvantifikálja az emberi testben zajló kóros glükózmetabolizmust a CT morfológiai adatokba vetítve. Az irodalomban számos munkacsoport foglalkozik a PET/CT-alkalmazások klinikai jelentőségével sarcomás betegekben. A sarcomák szolid malignus tumorok, eltérő klinikai és patológiai jellemzőkkel, amelyeknek a pontos mérése és feltérképezése számos esetben nélkülözhetetlen a betegek optimális terápiás vezetésében. A szerzők az eddigi tapasztalatok és az irodalmi adatok felhasználásával elemzik a ^{18}F -FDG PET/CT-alkalmazások szerepét a primer csont- és lágyrészsarcomák diagnózisában, a stádiummeghatározásban, a biopsziavételi hely megfelelő feltérképezésében, a terápiás válasz monitorozásában, a betegek utánkövetésében és a prognosztikában. A molekuláris PET-képalkotás alkalmazása a klinikai gyakorlatban kulcskérdés a sarcomák felismerésében és karakterizálásában. Magyar Onkológia 58:24–31, 2014

Kulcsszavak: ^{18}F -FDG PET/CT, sarcoma, RECIST, PERCIST, metabolikus válasz

[^{18}F]-Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography / computer tomography (^{18}F -FDG PET/CT) is able to detect and assess the abnormal metabolism, enabling visualization and quantification in vivo with integration into CT anatomic information. The clinical usefulness of FDG PET/CT in the management of patients with sarcomas has been assessed by numerous investigators. Sarcomas are solid malignant tumors with distinct clinical and pathological features. Effective management of patients with sarcoma requires accurate diagnosis and staging. The authors discuss the major indications of PET/CT on the basis of literature data for diagnosis, staging, guidance of biopsy and monitoring response to therapy in both primary bone and soft tissue tumors. The consistent use of PET molecular imaging methods is of high importance in characterizing and understanding sarcoma behavior in clinical practice.

Borbély K, Németh Z, Kásler M. Clinical application of ^{18}F -FDG PET/CT in the treatment of sarcomas. Hungarian Oncology 58:24–31, 2014

Keywords: ^{18}F -FDG PET/CT, sarcoma, RECIST, PERCIST, metabolic response

Levelezési cím: Prof. Dr. med. hab. Borbély Katalin, az MTA doktora, Országos Onkológiai Intézet, PET/CT Ambulancia, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. Tel.: +36-1-224-8600, fax: +36-1-224-8720, e-mail: katalin.borbely@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2013. december 20. • Elfogadva: 2014. február 20.

BEVEZETÉS

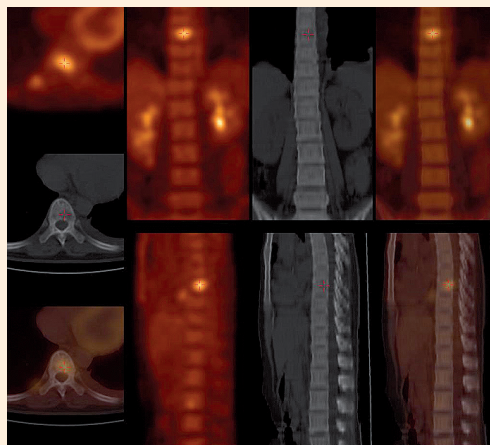
Az irodalmi adatok, a különböző irányelvek, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (1), European Society for Medical Oncology (ESMO) (2), stb. alapján a PET/CT alkalmazása hasznos lehet a hagyományos képalkotó vizsgálatok mellett a diagnózis felállításában, a stádiummeghatározásban, a terápiás válasz monitorozásában és az utánkövetésben (3, 4).

A sarcomák embrionális mezodermális szövetből származnak és 50 különböző szövettani csoportot alkotnak. Ezek a sejtek differenciálódhatnak a harántcsíkolt vagy simaizomszövetből, zsírszövetből, fibrotikus szövetből, csont-

1. ábra. ¹⁸F-FDG PET/CT MIP (maximum intensity projection) kép; nagy malignitású sarcoma



2. ábra. ¹⁸F-FDG PET/CT, transversalis, coronalis és sagittalis metszetképek; nagy malignitású csontsarcoma



ból, porcából (5). Két fő csoportot különböztetünk meg: a lágyrészsarcomákat és a csontsarcomákat. A sarcomák a testben bárhol előfordulhatnak (1. ábra), bármely életkorban, férfiakban és nőkben egyaránt. A kor szerinti incidencia a típustól és a szubtypustól egyaránt függ. Az osteosarcomák (2. ábra) inkább a fiatal felnőttkorban, míg a chondrosarcomák az idősebb betegpopulációkban fordulnak elő. A bizonyos, szervekre lokalizált sarcomákat nehéz megkülönböztetni más malignitásoktól, így a sarcomák incidenciáját valószínűleg alulbecsülik (5). A sarcomák az összes malignus tumorok 1%-át és a gyermekkori malignitások 15%-át képezik (6). Míg a lágyrészsarcomák általában gyakoribbak a középkorúakban és az idősekben, addig bizonyos altípusaik, mint amilyen a rhabdomyosarcoma és a synovialis sarcoma gyakoribbak a fiatal betegekben. A primer csonttumorok előfordulása kb. az egyötöde a lágyrészsarcomák előfordulásának, ugyanakkor egy jelentős része a 20 év alatti korcsoportból kerül ki. A 14–29 év közötti halálozás jelentős részét a sarcomák teszik ki (7).

Mivel a legtöbb lágyrészsarcoma rizikófaktorai és az etiológia ismeretlen, az a feltételezés, hogy összefügghet hereditár szindrómákkal, vírusos infekciókkal, vagy egy korábbi rosszindulatú daganatos betegség miatt alkalmazott kemikáliák és/vagy radioterápia alkalmazásával. A sarcomával összefüggő tünetek meglehetősen különbözőek a betegség helye szerint.

TERÁPIA

A sarcomák hatékony kezelésének alapja a pontos diagnózis és stádiummeghatározás. Fontos, hogy a hisztológiai grádust figyelembe kell venni a tumorok stádiumbeosz-

tásában. A hisztológiai gráduson alapuló, leggyakrabban használt beosztás az FNCLCC (Federation Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer) (6, 7).

A sarcomák többnyire heterogén képletek, eltérő biológiai viselkedésű komponensekkel, ahol a biopszia nélkülözhetetlen a szövettani grádus felállításához. A TNM-stádium felállítása során a nyirokcsomó-negatív és metasztázist még nem adó betegségben szenvedőknél a tumor mérete fontosabb prognosztikai tényező a tumor mélységénél, és a hisztológiai grádus fontosabb prognosztikai faktor a T stádiumnál.

A sarcomás betegek kezelése nagy kihívás a betegség heterogenitása és a terápia széles spektruma miatt. A különböző típusú sarcomák eltérően reagálnak a sebészi, sugár- és kemoterápiára. Annak ellenére, hogy egyre több molekuláris célpontot térképeznek fel és biológiai terápiák is rendelkezésre állnak, a fő kuratív kezelést a komplett sebészi eltávolítás jelenti. A Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kritériumok szerinti terápiás válasz megítélése gyakran okoz nehézséget. A funkcionális változások detektálására alkalmas teljes test-információt nyújtó ^{18}F -FDG PET/CT ebből a szempontból ígéretes lehet.

ANATÓMIAI/MORFOLÓGIAI/STRUKTURÁLIS KÉPALKOTÁS

A hagyományos röntgenvizsgálat általában az első diagnosztikus eszköz a sarcomák leképezésében. Hasznos a csontsarcomák kimutatásában és karakterizálásában, de kevésbé értékes a lágyszarcomák felismerésében.

A sarcomák általános jellemzői a mágneses rezonancia- (MR) vizsgálattal jobban körvonalazhatók, mint CT-leképezéssel. Az MR-vizsgálat előnyei közé sorolhatók a CT-vizsgálattal szemben a kitűnő lágyszöveti felbontás, a csontvelőeltérések kimutatásában a nagy szenzitivitás, az ionizáló sugárzás nélküli leképezés. A musculoskeletal massák lokoregionális stádiummeghatározásában az MR jól használható a betegség kimutatására, jellemzőinek feltérképezésére, a lézió kiterjedésének értékelésére. Az MR jelentősége kisebb a csontsarcomák karakterizálásában, de megbízható módszer a csontvelő-érintettség kimutatásában. A leképezési idő szignifikánsan hosszabb az MR-nél, mint a CT-nél, ami gyerekekben (gyakran igényelnek szedálást), klausztrofóbiás és súlyos állapotú betegekben problémát jelent(het). Ugyancsak fontos tényező a kontrasztanyag nefrogén szisztémás fibrosist okozó hatása, veseelégtelenségben szenvedő betegekben súlyos szövődeményhez vezethet. Az MR alkalmazása korlátozott ezekben a betegekben, és ellenjavallt a különböző fémimplantátumok esetében.

A csonteltérések vizsgálatában, vagy ha az MR kontra-indikált, a CT jól használható a sarcomák stádiummeghatározásában, a kortikális részeket és a csontdestrukció mértékét kitűnően mutatja. A CT-angiográfia hasznos a tumorméret, kiterjedés, vaszkularitás megítélésében. A mellkasi CT, mint a tüdőáttétek kimutatásában legérzékenyebb technika, fontos az M stádium meghatározásában (8). Bár a CT kevésbé drága, mint az MR vagy a PET-képalkotás, jelentős hátránya az ionizáló sugárzás, a kontrasztanyaggal társítható allergiás reakciók és/vagy kontrasztanyag-nephropathiához vezető mellékhatások.

Az anatómiai képalkotás – ámbár alapvető a TNM-stádium meghatározásában – nem tesz lehetővé szövettani értékelést. Bizonyos morfológiai eltérések, mint amilyen a nekrosis jelenléte, agresszívabb betegséggel asszociálható, de a hisztológiai grádus meghatározásához szövetminta szükséges. A biopsziák helyének meghatározása a sebész döntése, a technikai lehetőségek meghatározók, és előfordulhat, hogy a minta nem mindig a tumor legagresszívabb részéből származik. Az esetleges mintavételi hibából eredő, nem pontosan meghatározott grádus nem megfelelő kezeléshez, nem megfelelő terápiás választáshoz vezet(het).

FUNKCIONÁLIS KÉPALKOTÁS/ ^{18}F -FDG PET/CT KÉPALKOTÁS

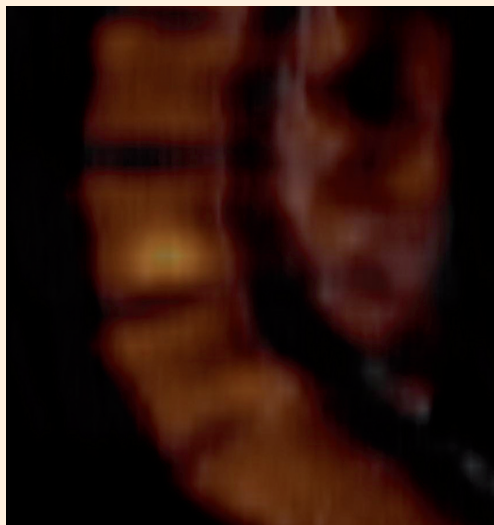
A ^{18}F -FDG PET/CT fő előnye a konvencionális anatómiai képalkotással szemben a tumor metabolikus aktivitásának feltérképezésével és mérésével egy időben nyújtott teljes test-információ. Ezért a távoli áttétek kimutatásában a ^{18}F -FDG PET/CT alkalmazása fontos. A ^{18}F -FDG PET/CT-mérés során feltérképezhető és detektálható a tumor helye, agresszivitása, beleértve annak a biológiailag legagresszívabb részét, a betegség kiterjedése, és egyben prognosztizálható a betegség kimenetele.

Az FDG-felvétel mértéke a szövetekben kvantitatív és szemikvantitatív módon mérhető PET-vizsgálattal és maximalizált standardizált felvételi hányadosként (maximum standardized uptake value, SUV_{max}), $\text{SUV}_{\text{csúcscérték}}$ (SUV_{peak}) vagy a $\text{SUV}_{\text{átlag}}$ ($\text{SUV}_{\text{average}}$, SUV_{avg}) stb. kerül értékelésre. Ezek a mérési adatok különösen megfontoltan alkalmazandók sarcomákban az eredmények interpretálásában, például a tumor heterogenitása miatt az átlagos SUV adat nem javasolt, mivel az átlagolás hibás értékekhez vezet.

DIFFERENCIÁLDIAGNÓZIS

Számos munkacsoport foglalkozott a benignus léziók és a sarcoma közötti differenciálásban a ^{18}F -FDG PET, illetve PET/CT szerepével, amit a következtetésekben hasznosnak

3. ábra. ¹⁸F-FDG PET/CT, sagittalis metszetkép; közepes malignitású csontsarcoma



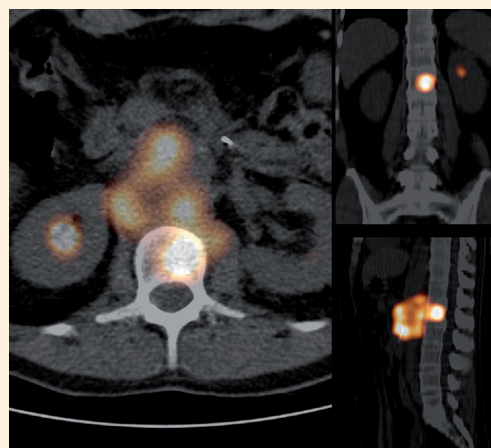
véleményeztek (10). A módszer non-invazív gradingben betöltött szerepét ugyancsak széleskörűen vizsgálták és elemezték. A tanulmányokban az FDG-felvétel mértéke szoros párhuzamot mutatott a tumorgrádussal és a sejtproliferációs markerekkel (cellularitás, mitotikus aktivitás, Ki-67 index, p53-overexpresszió) (9–11).

Egy – hét tanulmányt összesítő – metaanalízis 157 primer lágyrészlézió elemzésében foglalkozott a ¹⁸F-FDG PET/CT klinikai értékével (11). A szerzők azt találták, hogy a PET metabolikus mérés szenzitivitása és specificitása a malignus és benignus léziók elkülönítésében 79% és 77% volt a SUV_{max} ≥ 2,0 és 60% és 86% a SUV_{max} ≥ 3,0 küszöbérték alkalmazásával. A SUV párhuzamot mutatott a tumorgrádussal, és a SUV_{max} > 2 küszöbérték alkalmazásával 59/66 (89,4%) közepes/magas grádusúnak, 8/24 (33,3%) alacsony grádusúnak és 13/68 (19,1%) esetben benignus lézióknak bizonyult. A SUV_{max} > 3 küszöbérték mellett ez az arány a következőképp alakult: 45/66 (68,2%) közepes/magas grádusú, 3/24 (12,5%) alacsony grádusú és 8/68 (11,8%) esetben benignus lézióknak vélelmeztek. A SUV alapján nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az alacsony grádusú malignus és a benignus léziók között, míg a közepes/magas grádusú tumorok jól elkülöníthetők voltak az előbbi kettőtől (11). Egyik szerzőcsoport szerint benignus léziókban, óriássejtes tumorokban az FDG-felvétel intenzitása elérheti, sőt meghaladhatja a high-grade sarcomákban mért értékeket (10). Az adatok feldolgozásának megválasztása különösen fontos a heterogén tumorok kiértékelésében. Malignus

transzformációkról nem tettek említést a szerzők, sem a tumor patológiai feldolgozásáról.

Több munkacsoport egységes véleménye, hogy az FDG-felvétel a legtöbb sarcomaaltípusban a grádussal növekszik, de számottevő átfedés lehet az FDG-felvételi mintázatban a különböző grádusok között kevert sarcomatípusokban (3. ábra), amire már a kezdeti vizsgálatokban felhívták a figyelmet. Néhány altípusban jelentős mértékben fokozott metabolizmusról számoltak be, így a malignus perifériás ideghüvelytumorkban (malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNST) és a másképpen nem specifikálható (not otherwise specified, NOS) léziókban. Alacsony FDG-felvételt regisztráltak ugyanakkor desmoid, gastrointestinalis stromatumorokban (GIST) és a primitív neuroektodermális tumorokban, az egyéb altípusokhoz képest. Az FDG-felvétel mértéke önmagában nem elegendő a sarcomaaltípusok pontosításában (4. ábra), de jelentős segítséget nyújt az optimális mintavételi hely meghatározásában.

4. ábra. ¹⁸F-FDG PET/CT, transversalis, coronalis és sagittalis metszetképek; sarcomatosus malformáció



A MALIGNUS TRANSZFORMÁCIÓ MONITOROZÁSA ÉS DETEKTÁLÁSA

Neurofibromatosisban (NF1) szenvedő betegekben 8–12% a rizikója a malignus perifériás ideghüvelytumork kialakulásának (12). Míg a benignus léziók és a sarcomák elkülönítését nem lehet csak az FDG-felvétel mértékére alapozni, a ¹⁸F-FDG PET mérés hasznos a malignus transzformáció detektálásában, a tumor malignitásának meghatározásában (13). A differenciálásnak a benignus és malignus tumorok között fontos terápiás és prognosztikai jelentősége van, de nehézséget okozhat a multiplex benignus tumorok jelenlé-

te. Fibrosus dysplasiában és óriássejtes tumorban szenvedő betegekben is elemezték a ^{18}F -FDG PET szerepét a malignus transzformáció kimutatásában (14).

A BIOPSZIA VEZÉRLÉSE

A hisztológiai grádus az egyik legfontosabb prognosztikai tényező, meghatározóbb a T stádiumnál. A kórlefolyást, a tumor biológiai viselkedését a tumor legagresszívebb része határozza meg. A sarcomák heterogén tumorok, így az esetleges helytelen szövetszövetmintavétel inkorrekt diagnózist eredményezhet, ami akkor is előfordulhat, ha a szövetszövetmintareprezentatív a malignitás igazolása szempontjából. A téves hisztológiai grádus nem megfelelő terápiához, a betegség progressziójához és kiújulásához vezethet. Számos tanulmány igazolta, hogy a legnagyobb ^{18}F -FDG-felvételt a tumor biológiailag legagresszívebb része mutatja (15). Emiatt a sarcomák esetében is fontos és hasznos a ^{18}F -FDG PET/CT a biopszia vezérlésében, hogy a mintavétel a metabolikusan legaktívabb részből történjen, mivel ezzel biztosítható a legpontosabb szövettani meghatározás.

NYIROKCSOMÓ-ÉS TÁVOLI ÁTTÉTEK KIMUTATÁSA

A ^{18}F -FDG PET/CT azon képessége, hogy detektálja a tumor metabolikus aktivitását, segíti a metasztázisok helyének detektálását. Egy prospektív, multicentrikus tanulmányban, osteosarcomában és Ewing-sarcomában szenvedő betegek diagnosztikai vizsgálatainak során a nyirokcsomó-érintettség kimutatásában a ^{18}F -FDG PET megbízhatóbbnak bizonyult a hagyományos képalkotóknál (16). A lézióalapú feldolgozásban a ^{18}F -FDG PET 95%-os szenzitivitással bírt, szemben a tradicionális képalkotó vizsgálatok 25%-os érzékenységgel és 88% vs. 62%-kal a betegalapú feldolgozásban.

A sarcomában szenvedő betegekben az áttétképződés elsődleges helye a tüdő. A nagy felbontású mellkas-CT a leg-szenzitívebb és a legmegbízhatóbb képalkotó modalitás a tüdőáttétek detektálásában. A ^{18}F -FDG PET szenzitivitását a tüdőáttétek kimutatásában 25%-osnak véleményezték, amit a pulmonális léziók kis méretével hoztak összefüggésbe (17). A tüdőelváltozások PET-tel történő megbízható karakterizálásához a lézióknak meg kell haladniuk a 6-7 mm-es nagyságot, tekintettel a kamerák felbontására (17, 18). A ^{18}F -FDG PET nagy specificitással bír a tüdőelváltozások karakterizálásában. A hipermetabolizmus malignitásra jellemző, míg ellenkezőleg, az FDG-felvétel hiánya a kóros tüdőelváltozásokban valószínűtlenné teszi a malignitás fennállását. A tüdőáttétek kimutatásában a PET-készülékek alacsony szenzitivitását a hibrid PET/CT-képalkotás szignifikánsan javította. Magyarországon 2005-től csak PET/CT-

készülékek kerülnek telepítésre, ami 25-30%-kal javította a PET-tel nyújtott diagnosztikai megbízhatóságot (18).

A csontáttétek kimutatásában a PET szenzitívebb, mint a hagyományos képalkotók, beleértve a hagyományos csontszcintigráfiát, amelynek 57% a szenzitivitása a PET 89%-ával szemben (19). A kutatók egy másik csoportja azt találta, hogy Ewing-sarcomában a ^{18}F -FDG PET szenzitívebb (100% vs. 68%) és specifikusabb (96% vs. 87%), mint a csontszcintigráfia, osteosarcomában viszont a ^{18}F -FDG PET szenzitivitása kisebb a csontszcintigráfiáénál (20). Az NCCN irányelvekben is visszatükröződnek az előbbi tapasztalatok (1).

A hibrid PET/MR technológia klinikai értékét folyamatosan vizsgálják, és bizonyos lokalizációkban ígéretes megoldásnak bizonyulhat.

A TERÁPIÁS VÁLASZ MONITOROZÁSA

Sarcomában a neoadjuváns kemoterápiára mutatott hisztopatológiai választ elsősorban a reszekált tumorban található tumornekrózis mértéke határozza meg. Osteosarcomás betegekben a terápiára adott választ a következőképp kategorizálták: terápiára jól reagáló, amennyiben a tumornekrózis $\geq 95\%$; részlegesen reagáló, ha a tumornekrózis $\geq 90\%$ és $< 95\%$ közötti és nem reagáló, ha $< 90\%$ (22). A neoadjuváns kemoterápiára mutatott terápiás válasz korai becslése azért fontos (különösen a nem vagy rosszul reagáló csoportban), mert a hatástalan, de toxikus és drága terápiát le lehet állítani és másik terápiás rezsimre váltani. A neoadjuváns kemoterápia befejeztét hetekig, hónapokig várni anélkül, hogy a nem reagáló betegeket kiszűrjék, fontos lehetőség elvesztését jelentheti a potenciális gyógyulásra, illetve a várható kimenetel javítására.

Míg néhány malignitásban a core-biopszia és/vagy anatómiai képalkotás hasznos lehet a korai terápiás válasz értékelésében, sarcomákban egyik sem megbízható módszer. Sarcomákban a nekrózis jelenléte gyakori, ezért adott mintavételből nem különböztethető meg biztonsággal az előzetes nekrózis és a terápia indukálta nekrózis. A szövet heterogenitása önmagában is mintahibát indukálhat. Az anatómiai képalkotás sem gyakran egyértelmű sarcomákban, mivel a kötőszövet malignus elváltozásai nem mutatnak szignifikáns változást jó terápiás válasz esetén sem a terápia komplettálása előtti idő nagy részében. Ezen okokból kifolyólag szükség van olyan nem invazív vizsgálat(ok)ra, különösen a sarcomák neoadjuváns kezelése esetében, amely(ek) biztosít(hat)ják a hisztológiai válasz előrejelzését.

Az irodalmi adatok alapján a ^{18}F -FDG PET a metabolikus aktivitás csökkenése alapján előrejelzi a hisztológiai terápiás választ (23, 24), ahol az utánkövetés során alkalm-

zott mérési adatokat fontos a kiindulási tumoraktivitással összehasonlítani. Az FDG-felvétel százalékos csökkenésének optimális küszöbértéke a különböző tanulmányokban 25% és 60% közötti a reagáló vs. nem reagáló betegek elkülönítésében (25). Ez a széles skála a közleményekben számtalan faktorból tevődik össze: az alkalmazott kemoterápiák, a sarcomaaltípusok és/vagy a grádus eltérők, a kiértékelés különböző módszerek és technikák alapján történt. Az FDG-felvétel mértékét egyes szerzők a tumor/háttér arány szerint, míg más munkacsoportok a SUV adatok szerint határozták meg. A SUV esetében néhány kutató a SUV_{max} adatot egyetlen pixelből mérte, mások a SUV_{peak} értéket használták a mérésben, illetve a kiértékelésben, az FDG-felvétel legnagyobb aktivitási pontja alapján (23, 24). A különböző kutatócsoportok az optimális küszöbértékek nagy variációja ellenére az FDG-felvétel mértékét egybehangzóan jól használható információnak véleményezték a jól és rosszul reagáló betegek elkülönítésében, és egyetértés volt abban, hogy a ¹⁸F-FDG PET pontos és értékes non-invazív eszköz a szövettani válasz előrejelzésében. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ajánlása a válaszkritériumokra a következő: részleges metabolikus válasz, amennyiben egy ciklus kemoterápiát követően a SUV érték 15–25%-kal csökken, és komplett metabolikus válasz, ha >25%-os a csökkenés mértéke (32). A tanulmányok optimális megtervezésében és értékelésében a beteg-előkészítés és a képalkotó technika standardizációja fontos.

A PROGNÓZIS BECSLÉSE

A terápiás válasz értékelésében a metabolikus PET/CT lágyrész- és csontsarcomákban jól előrejelzi a várható kimenetelt (28–30). A Ewing-sarcoma-családba tartozó tumorok neoadjuváns kemoterápiás kezelése során arra a következtetésre jutottak, hogy a terápia utáni $SUV_{max} < 2,5$ küszöbérték szignifikáns előrejelzője a progressziómentes túlélésnek, míg a $SUV_{max} \geq 50\%$ -os csökkenése nem az (23). Nagy malignitású sarcomás (pleomorf nem differenciált sarcoma/malignus fibrosus histiocytoma) betegek vizsgálata azt mutatta, hogy a poszt-kemoterápiás $SUV_{max} \geq 40\%$ -os csökkenése komplett reszekciót és adjuváns kemoterápiát követően az alacsony kiújulás és halálozási ráta szignifikáns előrejelzője (31). Ezekben a vizsgálatokban az eredmények közötti eltérés háttérben részben a különböző altípusok és hisztológiai grádusok, és részben a vizsgálatok eltérő felépítése állt. Eltekintve a tanulmányokban és az eredményekben fellelhető variációktól, a posztterápiás FDG-halmozás mérése, ill. eredménye hasznos prognosztikai tényezőnek valószínűsíthető. Az imatinib-mezilát (Gleevec) terápiát sikeresen használják a GIST kezelésében. Jó terápiás válasz esetében

a ¹⁸F-FDG PET összefüggést mutat a hosszabb progressziómentes túléléssel (1 évre nézve: 92% vs. 12%) (32).

Számos kutatócsoport tapasztalata szerint sarcomás betegekben a baseline FDG-felvétel mértéke önmagában is független előrejelzője (a hisztológiai grádustól független) a teljes és betegségmentes túlélésnek (33–35).

Bár a SUV vs. tumor/háttér arány, SUV_{max} vs. $SUV_{átlag}$ adatok, vagy más rizikótényezők osztályozása eltérő a vizsgálatokban, az FDG-halmozás intenzitása és a túlélés közötti párhuzam szoros és szignifikáns. Egy tanulmányban a tumor heterogenitását az FDG-kép heterogenitásával karakterizálták, ami a betegségkimenetel szignifikáns független előrejelzőjének mutatkozott (36). Ebben a tanulmányban az egyváltozós analízis alapján a SUV_{max} a teljes túlélés (overall survival, OS) és a betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS) szignifikáns prognosztikai faktorának bizonyult, de ez nem igazolódott a többváltozós analízis alapján (36). A következtetések alapján a hisztológiai grádus és a tumor heterogenitása független előrejelzői a teljes túlélésnek, míg a tumorheterogenitás a betegségmentes túlélés független előrejelzője.

A KIÚJULÁS ÉRTÉKELÉSE

A ¹⁸F-FDG PET, illetve a PET/CT vizsgálatok nagy szenzitivitással és mérsékelt fokú specificitással bírnak sarcomákban, a lokális és távoli kiújulások detektálásában (37–39). Ez utóbbi azzal hozható összefüggésbe, hogy a posztterápiás mérésekben gyulladás indukálta alacsony és közepes fokú FDG-halmozások is detektálhatók. Ezért a tumorkiújulás vs. gyulladás differenciálásában a kiinduláskori metabolikus felvételt más vizsgálatok eredményeivel együtt szükséges értékelni.

A SARCOMA ÉRTÉKELÉSÉBEN HASZNÁLATOS EGYÉB PET-TRACEREK

Az FDG-n kívül más PET-radiofarmakonokat is kifejlesztettek az onkogén folyamatok célpontjainak feltérképezésére. A 3'-deoxi-3'-¹⁸F-fluortimidin (¹⁸F-FLT) mérés a sejtprolifrációra irányul. Egy prospektív tanulmányban a ¹⁸F-FLT PET-vizsgálattal detektálták az összes lágyrész- és csontsarcomás léziót, és a tracerfelvétel intenzitása korrelált a tumorgrádussal (40). A ¹⁸F-fluoromisonidazol (¹⁸F-FMISO) a hypoxiás szövet feltérképezését szolgálja (41, 42). A ¹⁸F-FMISO tracerrel végzett kezdeti eredmények azt mutatták, hogy sarcomákban regionális hypoxia áll fenn, és a hypoxiás régiók nincsenek összefüggésben a megnövekedett anyagcseréjű régiókkal (42). Új radiofarmakonok állnak kifejlesztés alatt, amelyek felhasználásának célja a képalkotás javítása, ill. a direkt célzott terápiás alkalmazás optimalizálása.

ÖSSZEGZÉS

A sarcomákban az FDG-felvétel mértéke általában nagyobb, mint a benignus léziókban, és az FDG-felvétel általában arányos a tumorgrádussal. Az FDG-felvétel mértékében átfedés lehet a különböző grádusú és altípusú daganatok között, így az alacsony grádusú sarcomás és benignus léziók esetében. A szöveti mintavétel eredménye az aranyetalon a diagnózis és a szövettani grádus felállításához, amihez a metabolikus PET-térkép jelentős segítséget nyújt a csúcsmetabolikus aktivitás regisztrálásával. A hatékony biopsziavezérlés sarcomákban fontos: 1) elkerülhető/csökkenthető a hibás diagnózis, 2) javítható/biztosítható a korrekt szövettani grádus és 3) igazolható a malignus transzformáció. A módszer kifejezetten szenzitív és specifikus a csontáttétek kimutatásában. Bár a ^{18}F -FDG PET nem szenzitív a tüdőáttétek detektálásában (<6-7 mm), a CT-vel kimutatott nagyobb léziókban nagy specificitással bír (21). A ^{18}F -FDG PET hasznos a terápiás válasz monitorozásában, míg az anatómiai képalkotás és a core-biopszia nem megbízható a betegek e csoportjában. A sarcoma recidíváinak kimutatásában a módszer szenzitivitása és specificitása nagy.

A hibrid PET/CT és új PET-tracerek kifejlesztése/alkalmazása előreláthatóan a sarcomás betegek kezelésének jelentős javulását eredményezheti. A hibrid PET/MR nyújtotta lehetőségek, tekintettel az integrált technikák előnyeire, bizonyos klinikai kérdésekben ígéretes megoldásnak bizonyulhatnak.

IRODALOM

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Sarcoma v 1.2013
2. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Sarcoma Network Working Group, 2012
3. Borbély K. A pozitronemissziós tomográfia helye a korszerű betegvezetésben. *Orvosi Hetilap* 140:171–178, 1999
4. Borbély K, Szilágyi I, Kásler M. IV. PET/CT Multidiszciplináris Nemzeti Konszenzus Konferencia állásfoglalása. *Magyar Onkológia* 55:117–127, 2011
5. National Cancer Institute. A snapshot of sarcoma. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/soft-tissue-sarcoma>
6. Demetri GD, Antonia S, Benjamin RS, et al. Soft tissue sarcoma. *J Natl Compr Canc Netw* 8:630–674, 2010
7. Grimer R, Judson I, Peake D, et al. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 2010:506182, 2010
8. Fadul D, Fayad L. Advanced modalities for the imaging of sarcoma. *Surg Clin N Am* 88:521–537, 2008
9. Adler LP, Blair HF, Makley JT, et al. Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. *J Nucl Med* 32:1508–1512, 1991
10. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 219:774–777, 2001
11. Ioannidis JP, Lau J. ^{18}F -FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 44:717–724, 2003
12. Warbey VS, Ferner RE, Dunn JT, et al. ^{18}F FDG PET/CT in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type-1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:751–757, 2009
13. Borbély K, Fulham MJ, Brooks RA, Di Chiro G. PET-fluorodeoxyglucose of cranial and spinal neuromas. *J Nucl Med* 33:1931–1934, 1992
14. Ferner RE, Golding JF, Smith M, et al. ^{18}F 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. *Ann Oncol* 19:390–394, 2008
15. Hain SF, O’Foherty MJ, Bingham J, et al. Can FDG PET be used to successfully direct preoperative biopsy of soft tissue tumors? *Nucl Med Commun* 24:1139–1143, 2003
16. Völker T, Denecke T, Steffen I, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 25:5435–5441, 2007
17. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: Comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 12:479–486, 2001
18. Borbély K, Kásler M. Új lehetőségek a daganatok diagnosztikájában: pozitronemissziós tomográfia-komputertomográfia (PET-CT). In: A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Szerk. Kásler M, Semmelweis Kiadó, Budapest 2008, pp. 731–750
19. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: Comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 27:1305–1311, 2000
20. Schwab JH, Boland PJ, Antonescu C, et al. Spinal metastases from myxoid liposarcoma warrant screening with magnetic resonance imaging. *Cancer* 110:1815–1821, 2007
21. Borbély K. Funkcionális képalkotás az onkológiában. In: Az onkológia alapjai. Egyetemi tankönyv. Szerk. Kásler M, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2001, pp. 229–256
22. Huvois AG, Rosen G, Marcove RC, et al. Primary osteogenic sarcoma. Pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, en bloc resection and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med* 101:14–18, 1997
23. Hawkins DS, Schuetz SM, Butrynski JE, et al. ^{18}F Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 23:8828–8834, 2005
24. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 14:715–720, 2008
25. Zukotynski KA, Kim CK. Sarcoma. In: A Case-Based Approach to PET/CT in Oncology. Ed. Gerbaudo VH, Cambridge University Press, 2012, pp. 466–472
26. Benz MR, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, et al. Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med* 49:1579–1584, 2008
27. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 15:2856–2863, 2009
28. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using ^{18}F -fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer* 35:1773–1782, 1999
29. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, et al. ^{18}F -FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med* 50:340–347, 2009
30. Eary JF, O’Sullivan F, Powitan Y, et al. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med* 29:1149–1154, 2002

31. Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 103:339–348, 2005
32. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, et al. 18FDG-positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 39:2012–2020, 2003
33. Schwarzbach MH, Hinz U, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Prognostic significance of preoperative (18-F) fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) imaging in patients with resectable soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 241:286–294, 2005
34. Lisle JW, Eary JF, O'Sullivan J, et al. Risk assessment based on FDG-PET imaging in patients with synovial sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 467:1605–1611, 2009
35. Brenner W, Friedrich RE, Gawad KA, et al. Prognostic relevance of FDG PET in patients with neurofibromatosis type-1 and malignant peripheral nerve sheath tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:428–432, 2006
36. Eary JF, O'Sullivan F, O'Sullivan J, et al. Spatial heterogeneity in sarcoma 18F-FDG uptake as a predictor of patient outcome. *J Nucl Med* 49:1973–1979, 2008
37. Franzius C, Daldrop-LinkHE, Wagner-Bohn A, et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. *Ann Oncol* 13:157–160, 2002
38. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, et al. Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 231:380–386, 2000
39. Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Role of PET or PET/CT in the post-therapy surveillance of uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 109:255–262, 2008
40. Buck KA, Herrmann K, Büschenfelde CM, et al. Imaging bone and soft tissue tumors with the proliferation marker [18F]fluorodeoxythymidine. *Clin Cancer Res* 14:2970–2977, 2008
41. Rasey JS, Koh WJ, Evans ML, et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of 18F fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:411–428, 1996
42. Rajendran JG, Wilson DC, Conrad EU, et al. [18F]FMISO and [18F]FDG PET imaging in soft tissue sarcomas: correlation of hypoxia, metabolism and VEGF expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:54–60, 2003



A Magyar Onkológusok Társasága – az Elnökség útján –

PÁLYÁZATOT HIRDET

tudományos tevékenység támogatásának elnyerésére

A támogatás célja: orvosi és tudományos tevékenység, kutatás támogatása, feltételei megteremtéséhez történő hozzájárulás, a tudományos munka elismerése, tanulmányi, továbbképzési támogatás a társaság céljaival összhangban.

A pályázat útján elnyerhető juttatás: 4 Ph.D. hallgató részére 12 hónap időtartamra havi 50 000 Ft összegű rendszeres támogatás (tanulmányi ösztöndíj).

A támogatás folyósításának kezdő időpontja: **2014. május 1.**

Feltételei: A támogatás a Ph.D. doktori képzés elfogadott, nem meghosszabbított idejére adható, a végén a Ph.D. diplomával igazoltan. Amennyiben a Ph.D. dolgozat védésére, a diploma megszerzésére nem kerül sor, vagy a védés eredménytelen, a támogatás a MOT-nak visszafizetendő.

A pályázat feltételei, benyújtásának és elbírálásának módja:

1. A pályázók köre: a pályázó a MOT-nak legalább két éve tagja és nincs tagdíj-elmaradása • szakmailag méltó a támogatásra

2. A pályázat módja: indoklással ellátott, írásbeli kérelem benyújtása az elnökség felé, melyben a támogatás célja és az igénylő szakmai működése is feltüntetendő
(a pályázat benyújtható postai úton vagy személyesen a MOT titkárságán, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.)

3. Az értékelés feltételei: a pályázó onkológiai témájú Ph.D. hallgató

4. A pályázat benyújtásának határideje: **2014. április 15.**

5. A pályázat elbírálásának határideje: **2014. április 28.**

A pályázat elbírálásának eredményét a kiírásban megjelölt határidőben a kiíró a meghirdetéssel azonos módon nyilvánosságra hozza, továbbá arról a nyertest külön, írásban is értesíti.

6. A bírálók köre: A MOT által kiírt pályázatot az elnökség által felállított bíráló bizottság bírálja el.

7. Egyéb tájékoztatás: A támogatás odaítélésekor a társaság a nyertesekkel szerződést köt. Ebben meg kell határozni a támogatás célját, a kedvezményezett be- és elszámolási kötelezettségét, a szerződésszegés következményeit, ki kell kötni a Társaság ellenőrzési jogát.

A közzététel a MOT honlapján történik.

Budapest, 2014. február 28.

Dr. Géczi Lajos, a MOT elnöke, Dr. Ágoston Péter, a MOT főtítkára, Dr. Vincze Borbála, a MOT kincstárnoka