

Újdonságok és új lehetőségek a tüdődaganatok radiológiai diagnosztikájában

Monostori Zsuzsanna

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Radiológiai Osztály, Budapest

Az elmúlt években jelentős változások történtek a tüdőrák menedzselésében. 2009-ben új nemzetközi staging rendszer lépett életbe, míg 2011-ben az adenocarcinómák multidiszciplináris új besorolását jelentették meg. A molekuláris patológiai feldolgozásokhoz szövettani mintavétel szükséges, amelyhez új tűtípusok jelentek meg. A hibrid multimodális képalkotó eljárásokkal ötvözött molekuláris biológia és genetika jelentősen fejlődött az elmúlt időszakban. Elfogadottá vált az LDCT-k tüdőrákszűrésben játszott szerepe, melynek gyakorlatba való átültetésén dolgoznak világszerte. Az integrált és multiparametrikus berendezések pontosabb terápiás betegkövetést tesznek lehetővé új biomarkerekkel és újonnan fejlesztett kontrasztanyagokkal. A radiológia jövője az anatómiai, funkcionális és molekuláris képalkotás összekapcsolása. Magyar Onkológia 59:37–43, 2015

Kulcsszavak: tüdőrák, stádiumbeosztás, képalkotó technikák, molekuláris diagnosztika

In recent years there have been significant changes in the management of lung cancer. In 2009 a new staging system became effective while in 2011 a new adenocarcinoma classification was introduced. Molecular biology, genetics with hybrid multimodal imaging progressed greatly. New biopsy needles were developed for the histological analysis in molecular pathology. Role of LDCT screening in early diagnosis of lung cancer became evident and working groups put it into practice. Integrated and multiparametric devices facilitate more accurate patient follow-up with new biomarkers and newly developed contrast materials. The future of radiology is in the combined use of anatomical, functional and molecular medical imaging.

Monostori Z. Novelties and new possibilities in radiological diagnostics of lung cancer. Hungarian Oncology 59:37–43, 2015

Keywords: lung cancer, staging, imaging modality, molecular diagnostics

Levelezési cím: Dr. Monostori Zsuzsanna PhD, Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Radiológiai Osztály,
Budapest, tel.: 06-1-391-3369, e-mail: monostori@koranyi.hu

Közlésre érkezett: 2014. október 13. • Elfogadva: 2014. november 3.

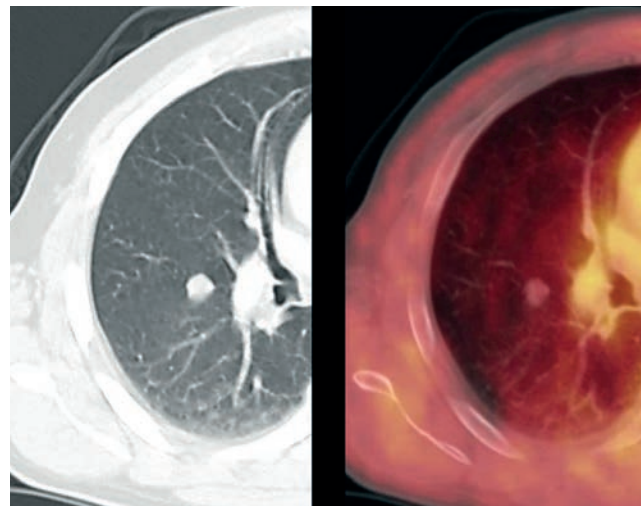
BEVEZETÉS

A tüdőrák továbbra is vezető halálok a férfiak (első hely) és nők (második hely) között hazánkban. A legfőbb rizikófaktor a dohányzás, mely szerint minden 10. dohányos ebben a betegségben fog meghalni, és az új tüdőrákosok 50%-a a korábbi dohányosok közül kerül ki. Az első és alapvető feladat a primer prevenció, mely az elmúlt négy évben a dohányzást tiltó szigorú rendelkezések által jelentősen erősödött, és remélhetőleg nem fog csökkenni a jövőben sem. A primer prevencióhoz a felvilágosítás, az oktatás és a példamutatás szerepe nélkülözhetetlen. A tumoros halálozás megelőzésében a második lépés a szekunder prevenció, amelyhez a korábban vitatott szűrővizsgálatok tartoznak. A korai stádiumban felfedezett daganat kezelése jobb túlélést eredményez és a mortalitást is csökkenti. A daganat kifejlődése a szervezetben számos tényezőtől függ: genetikai tényezőktől, immunológiai állapottól és környezeti ártalmaktól (dohányzás, levegőszennyeződés, kémiai, ionizáló ágensek stb.) is. Ezek jelentőségének a felismerése paradigmaváltást hozott a diagnosztika területén is, melynek egyre inkább ki kell szolgálnia a célzott, betegre szabott terápiát. A radiológia (CT, MR, UH), nukleáris medicina (SPECT, PET), immunológia (immunhisztokémia stb.), genetika szakértői a multidiszciplináris team tagjaiként részt vesznek a tumordiagnózis, -staging kialakításában és a terápiás hatás mérésében (1). Szemléltetésre van szükség napjainkban az onkológiai betegek megtalálásához, a helyes diagnózishoz, a terápiás hatás követéses vizsgálatához és a recidívák felfedezéséhez (2).

A TÜDŐRÁK SZŰRÉSE

Csaknem húszéves kitartó nemzetközi csapatmunka eredményeként bebizonyosodott az LDCT-szűrővizsgálatok pozitív eredménye. Az NLST (National Lung Screening Trial) 2011-ben publikált eredményei alapján kijelenthető, hogy az LDCT-szűrések során a tüdőrák-specifikus mortalitás 20%-kal csökkent a röntgenszűréshez képest, és emellett, mintegy melléktermékként, az LDCT-vizsgálatok során egyéb felfedezett betegségek mortalitása is 6,7%-kal kisebb lett (3). Jelenleg Európában tovább folynak az LDCT-szűrések, melyekkel a kutatási eredményeket, szükség szerint módosításokkal, igyekeznek a gyakorlatba átültetni. Először a szűrésre kerülő populációt, a nagy rizikójú betegcsoportot kell meghatározni, mellyel javítható a szűrés költséghatékonysága, és ebben a genetikai és molekuláris biomarkerek is szerepet játszanak (4), melynek egyik eszköze a microarray technika. A kiemelt pozitív és intermedier esetek szűrése során a diagnosztikus és terápiás protokoll, a gócdiagnosztika útjának a meghatározása, majd a terápiás utak felvázolása nagy segítséget

1. ábra. Szoliter pulmonalis noduleus (SPN) metabolikus karakterizációja. (CT, PET/CT axialis metszetképek). Az SPN területében metabolikus aktivitás nem mérhető, malignitás nem igazolható. A követéses CT-vizsgálatok alapján, másfél év elteltével növekedést valószínűsítettek, műtétet végeztek. Szövetani eredmény: hamartoma. Prof. Dr. Borbély Katalin anyaga



jelenthet, amelyről részletes útmutatót adott ki az NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Nemzeti Átfogó Rákhálózat) és az AATS (American Association for Thoracic Surgery, Amerikai Mellkassebészeti Társaság) (5) is. A holland NELSON tanulmány eredményei 2015–16-ra várhatók, melynek tüdőgóc-elmzésre vonatkozó rendelkezéseit megpróbáljuk a magyar gyakorlatba átültetni (1. ábra). A holland vizsgálatban a gócelemzések során a tumorátmérő elemzése mellett kitérnek a góc térfogatának a meghatározására is, és a kontrollvizsgálatok során a góc növekedéséből a sejtosztódás gyorsaságára következtetnek, amelyből meghatározzák a malignitás fokát (6). Az ún. CAD (computer-assisted diagnosis) rendszerben a modern szoftverekkel már a tumor VDT (volume doubling time) kiszámítása is lehetséges, amely viszont költséges beruházást igényelhet egy-egy konkrét kutatásban. Napjainkban a hagyományos röntgentermékben belül megalkották a digitális tomográfiát (DTS) (7), amelynek főleg a tüdőben lévő gókok kimutatásában magas a szenzitivitása, ezért ezt a technikát ígéretesnek tartják az első vonalbeli (first-line) tüdőrákszűrésre, melyet követően pozitív esetekben diagnosztikus CT-vizsgálat végzendő.

A TÜDŐRÁK STAGINGJE

A tüdőrák diagnosztikájához, stagingjéhez, terápiájához és a betegek utánkövetéséhez multidiszciplináris csapatmunka szükséges a radiológus, izotópszakorvos, tüdőgyógyász-onkológus, mellkassebész, patológus és molekuláris biológus

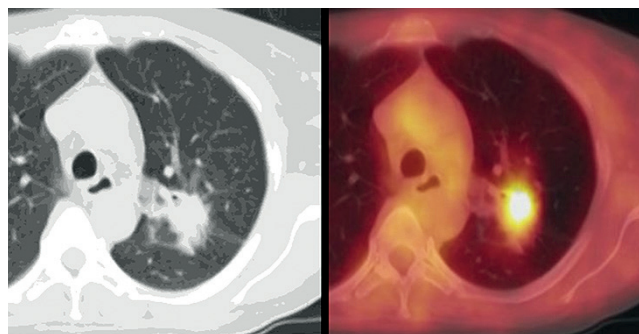
gus (genetikus) részvételével. Ez a munka a beteg specifikus paraméterei alapján csak a szakértők integrált és adott szerkezeti egységre kialakított algoritmus szerint működhet jól. A számos külföldi guideline-t a helyi lehetőségekhez kell adaptálni. A gyakorlati munka onkológiai teamekben valósul meg, ahol a diagnosztiká mellett a sebész és a sugárterapeuta is részt vesz.

A tüdőrák stagingjében jelenleg a 2009-ben elfogadott IASLC- (International Association for the Study of Lung Cancer) klasszifikáció van érvényben, és a tervezett módosítások célja a megfelelő nomenklatúra kialakítása volt a betegség anatómiai kiterjedésének a leírására (8, 9). A T-stádiumban például a daganat nagysága szerint alkategóriákat hoztak létre, szinte előrevetítve ezzel az LDCT-tüdőrákszűrés eredményét (2011), mely szerint minél kisebb a daganat, annál jobbak a gyógyítás és a túlélés esélyei, és nagyobb szabadságot adtak a satellita góccok sebészi eltávolítására. Az azonos lebenyben, illetve az azonos tüdőben lévő daganatos góccok mellett is jogosultsága van a reszekciós műtétnak. A nyirokcsomó-régiók területén csak kisebb változtatásokat eszközöltek az osztályozásban, amellyel a diagnózis és kezelés szempontjából (sebészi, sugárterápia) pontosították a régiókat. A sagittális felezővonal (jobb-bal) a nyirokcsomópaszszáz miatt a trachea bal kontúrjára tevődött át.

Létrehoztak ún. nyirokcsomózónákat. Az N1 és N2 metasztázisok között nincs különbség a prognózisban és a túlélésben, ezért az IASLC staging bizottság úgy döntött, hogy az N besorolást nem javasolja prognosztikai tényezőként tekintetbe venni. Az N1 és N2 besoroláson belül az egyes zónák közötti különbségek sem bizonyultak prognosztikai tényezőnek, viszont több érintett zóna esetén a túlélés jelentősen csökkent. A sebészi és sugárterápiás kezelés során ezek a zónák meghatározók lehetnek. A túlélési statisztikák alapján az M1a és M1b stádiumok megkülönböztetésével a pleuralis és pericardialis áttéteket (M1a) különválasztották a távoli szervi metasztázisoktól (M1b). Az új N-staging szerint a CT/MR/PET vizsgálatok során a nyaki szakaszt is vizsgálni szükséges, továbbá lefelé a gyűrűporctól egészen a csípőlapáig a leggyakoribb M1b áttétek miatt. A legfontosabb a tumorstádium-besorolásnál a T3 és T4 stádium elkülönítése az operabilitás szempontjából. Szükséges a nyirokcsomóstaging szövettani alátámasztása az N2, N3 kategóriákban.

SCLC-ben az alapvető vizsgálatok az anamnézis, a fizikális vizsgálat és a 2 irányú mellkasfelvétel után a mellkasfelhas CT, koponya MR/CT-vizsgálata és a csontscan, és ha ezek alapján T1-stádiumú SCLC-re utaló adat van, akkor kiegészítő PET/CT-re és invazív mediastinalis stagingre van szükség az N2 és M1 stádium kizárására, hogy a sebészi reszekció elvégezhető legyen.

2. ábra. Műtét előtti tumorstaging (CT, PET/CT axialis metszetképek). A lézió területében malignitásra utaló hipermetabolikus aktivitás (SUV_{max} : 10,3). Egyéb régiókban malignitásra (nyirokcsomó-érintettség, távoli metasztázis) utaló elváltozás nem mérhető. Szövettan: NSCLC. Prof. Dr. Borbély Katalin anyaga



Az NSCLC esetében is az anamnézis, fizikális vizsgálat és 2 irányú mellkasfelvétel az elsődleges, ezt követi mellkasi-felhasi CT, majd a kuratív kezelés előtt a PET/CT okkult betegség kizárására (2. ábra). Az MR-vizsgálatot speciális esetekben alkalmazzuk, leggyakrabban az agyi metasztázis kizárására, illetve az idegrendszert érintő tumoros folyamatok kimutatására. A következő lépés a szöveti mintavétel, melynek különösen fontos szerepe van a nem operálható betegeknek a személyre szabott kemo- és sugárterápiához (10, 11).

A mediastinalis érintettség és a távoli metasztázis igazolására vagy kizárására nem elég egy vizsgálati módszer, egymás után a megfelelő sorrendben alkalmazott technikákra van szükség. Mindezt nehezíti, hogy a vizsgálatok negatív eredményei nem meggyőzőek, valamint az útmutatók ezekre az esetekre nincsenek jól kidolgozva. A mediastinum staging stratégiája a képalkotó technikák, minimál-invazív beavatkozások (TBNA, EBUS-TBNA, EBUS-EUS-NA, TTNA) és sebészi technikák (mediastinoscopiák, VATS – video-assisted thoracic surgery, mediastinotomiák) alkalmazására épül. Elfogadott gyakorlat, hogy a PET-negatív mediastinum esetén a beteg műtetre kerülhet, de PET-pozitív esetben a malignitást mintavétellel igazolni kell, hogy a beteg a téves pozitív lelet miatt ne essen el a kuratív műtéttől. Egyes esetekben a diagnózis megerősíthető molekuláris markerekkel (12–14).

Több összehasonlító tanulmány jelent meg a PET/CT- és MR-vizsgálatok értékéről a tüdőrák diagnosztikájában. A diffúziós MR-vizsgálatok jobbak a primer tumor és nyirokcsomók értékelésében, mint a PET/CT (15), és az MR követéses vizsgálatok megbízhatóbbak, mint a PET/CT kontrollvizsgálatok. A PET/CT- és PET/MR-vizsgálatokat összehasonlítva elmondható, hogy a PET/CT jobb az apró

tüdőgócok és a lymphangitis carcinomatosa diagnózisában. Az M1 metasztázisok kimutatásában a PET/MR pontosabb eredményt ad, de lényeges különbség a két hibrid technika között nincsen (16).

Adenocarcinomák új IASLC/ATS/ERS (International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society) klasszifikációja – 2011

A legújabb klinikai, molekuláris, radiológiai és sebészi eredményeken alapuló új patológiai klasszifikáció multidiszciplináris alapokon nyugszik. Ennek keretében új csoportokat hoztak létre: 1. preinvazív (AAH – atípusos adenomatosus hyperplasia, AIS – adenocarcinoma in situ), 2. minimális invazív adenocarcinoma (MIA) csoportokat, és 3. az invazív carcinomák különböző típusait. A bronchioloalveolaris carcinoma (BAC) elnevezést többé nem használják. Az AIS és a MIA teljes reszekciója esetén 100% túléléssel lehet számolni. A klasszifikáció nagyszerűsége, hogy a hisztológiai alcsoportok, a HRCT leletek és a molekuláris biológiai eredmények között szoros korrelációt találtak, és napjainkban ezt ültetik át a mindennapi gyakorlatba (17). A szakemberek további összefüggéseket keresnek a PET-leletek, valamint a különböző molekuláris és genetikai jellemzők között. Az adenocarcinomák gyakran multifokálisak, ez nem metasztázis képződése a tüdőparenchymában, hanem ezekben az esetekben gyakori a synchron és metachron (egymást követő) daganatok megjelenése eltérő szövettani jellemzőkkel.

A multiplex primer tüdőrák definíciói: a) azonos szövetű, de másik lebenyben van és N1M0 stádiumú, b) eltérő szövetű, molekuláris és genetikai tulajdonságú, c) azonos szövetű, de több mint 4 év különbséggel jelenik meg és M0 stádiumú, d) multifokális tüdőrák, T(m), ahol a T-kategória különböző lehet és az N és M kategóriákat összesítve értékeli a TNM rendszer szerint, miközben a multiplex tumorokat, amelyek általában preinvazív GGO vagy subsolid gócok, egyenként értékeli ki.

Az invazív mucinosus adenocarcinoma gyakran többgócú és megjelenhet mindkét tüdőben. Jellemző rá a KRAS-mutáció jelenléte és egyidejűleg az EGFR-mutáció hiánya. Hisztológiai vizsgálatokkal differenciálható, hogy a tüdőben lévő gócok adenocarcinoma-áttétek, melyek más szervből származnak, vagy primer tüődaganatról van szó.

PARADIGMAVÁLTÁS A MELLKASI BIOPSZIÁKBAN – A MOLEKULÁRIS PATOLÓGIÁHOZ IGAZODÓ IGÉNYEK

Az 1,5 cm-nél kisebb gócok esetén a jóindulatú gócok kimutathatóságának pontossága 74%-os, a malignusoké 85% körül van. Leggyakrabban a perifériás tüdőgócok

miatt citológiai mintavétel történik, és ha elegendő számú sejtet nyertek, akkor a minta alkalmas lehet az EGFR/KRAS-mutáció diagnózisára, de ez nem elegendő az ALK-vizsgálathoz, amely mindig szövettani mintavételt igényel (18, 19). A tüdőrák diagnosztikájában a szövettani diagnosztika lépett előtérbe, amelynél az immunhisztokémiai és a molekuláris patológiai vizsgálatok elvégzéséhez is elegendő vizsgálati anyag áll rendelkezésre. Megjelentek a praktikus és könnyű core-biopsziás tűk, melyek alkalmasak a tüdőszövetből is elvégzett kisbiopsziás szövettani mintavételre, és használatuk során a real-time módban működő CT-berendezésekkel a mintavétel biztonságosabban végezhető el. A biopszia során a pleurán történő kétszeri áthaladás majdnem mindig ptx-et eredményez, ennek megelőzéséhez célszerű a trokár használata a core-biopszia során. Napjainkban a többszörös (>4) szövettani henger mintavétele ajánlott, de ez csak nagy (>2 cm) terimből lehetséges biztonsággal. Minél nagyobb a daganat, annál több benne a nekrotikus terület, és annál nagyobb a valószínűsége, hogy nem lesz kielégítő eredmény; ilyenkor az áttétből vett biopszia segíthet a diagnózisban. A radiológusnak képesnek kell lennie a patológus számára a megfelelő szövetmennyiséget, minimális daganatsejtszámot, valamint a szükséges daganatsejt/normális sejt arányt biztosítani, amely a citológiai mintavételnél különösen fontos. A TBNA, EBUS-NA biopszia és más endoszkópos technikák is használhatók kisbiopsziás mintavételre. Fontos lenne, hogy a helyszínen patológiai értékelés történjen (ROSE – rapid on-the-spot evaluation). A tüdőrákszűrés kiegészítő eleme lehet az autofluoreszcens bronchosopia, mely praecancerosus laphámrákok kimutatására alkalmas. Új innováció a színes térfogat hisztogram (color-coded density histogram based on volumetric analysis), a találoán CANARY-nak nevezett technika, amely HRCT denzitásméréseken alapul, s amelyet a Mayo Klinikán az orvosbiológiai képzőképző mérnökök Fabien Maldonato tüdőgyógyász vezetésével a GGO-k és a subsolid adenocarcinomák elemzésére fejlesztettek ki, és amelynek a *radiológiai biopszia* nevet adták. Az adenocarcinomák új alcsoportjai szerint különböző prognosztikai és terápiás utakkal kell számolnunk, de ezzel a noninvazív módszerrel elkerülhető a nem agresszív daganatok invazív diagnosztikája és sebészi kezelése.

Kidolgoztak ún. minimálinvazív multimodális képezérelt berendezést a perifériás tüdőrák molekuláris diagnózisára és egyben terápiájára, mely utóbbi az RFTA (radiofrekvenciás tumorabláció) lehet (20). A multimodális CT nagy hatékonyságú felhasználására különleges kontrasztanyagot dolgoztak ki, melynek kipróbálása a humán gyógyításban klinikai vizsgálat keretén belül az állatkísérletek befejezése után, 3–5 év múlva várható.

Összefoglalva citológiai vagy szövettani minták alapján a legfontosabb kérdések:

1. malignitásról van-e szó,
2. van-e primer vagy szekunder tumor a tüdőben, vagy pleurális daganat (mesothelioma),
3. SCLC vagy NSCLC a tüdőrák – a rutin morfológiai diagnózist kiegészítve immunhisztokémiai és ultrastrukturált analízissel további differenciálásra van lehetőség, illetve carcinoid igazolására,
4. adenocarcinoma vagy laphámsejtes carcinoma – P63, TTF-1,
5. adenocarcinomák alcsoportjainak meghatározása: AIS, MIA, invazív carcinoma: acinarius, papillaris, micropapillaris, solid formája stb.

Nagy kihívást jelent a daganatok szövettani heterogenitása a diagnózis és kezelés szempontjából, valamint a NSCLC-NOS (not otherwise specified) kategória. Ugyanaz a kemoterápiás szer a különböző szövettanú tumorokra másként hat és más mellékhatásokat okoz, például a bevamucinterápia laphámrák esetében életet veszélyeztető vérzést okozhat.

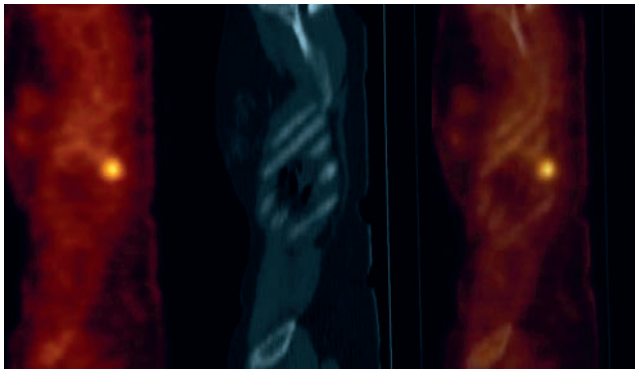
A TÜDŐRÁK TERÁPIÁS KÖVETÉSE, VÁLTOZÓ ÉRTÉKELÉSE, A RECIST KÜLÖNBÖZŐ FORMÁI

A tüdőrákok csupán 23%-a operábilis, csak a sebészi reszekció ad lehetőséget a teljes gyógyulásra. A fennmaradó esetekben a kemoterápia jön szóba a sugárterápiával kombinálva, a genetikai és immunológiai státusz alapján a modern személyre szabott célzott terápia során.

A beteg tumorterápiára adott reakciójának pontos monitorizálása nagyon fontos, és a lehető legkorábban kezdődjön el, mivel azoknál, akik nem reagálnak a terápiára, egyrészt megtakaríthatók a fölösleges költségek, másrészt elkerülhető a felesleges toxicitás és a szövődmények kialakulása, valamint számukra új, hatékonyabb terápiás utak választhatók.

A kemoterápiának többféle végpontja lehet, például a tünetmentes túlélés és a terápiás válasz különböző formái. A morfológiai képalkotó modalitások, mint a CT és az MR pontos adatot szolgáltatnak a daganat méretének változásáról a kezelés során, bár ez nem mindig korrelál a betegek túlélésével. A WHO kritérium és a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) alapján standard módszert dolgoztak ki a terápiás válasz értékelésére. A RECIST-et 2000-ben publikálták és 2009-ben módosították. E két módszerrel a citotoxikus gyógyszerek hatása mérhető a daganatterápiában. Fontos szempont, hogy a mérések reprodukálha-

3. ábra. Tumorrestaging. ^{18}F -FDG (PET, CT és PET/CT sagittális metszetképek). A pleurális lézió területében intenzív metabolikus aktivitás ($\text{SUV}_{\text{max}}: 13,1$) látható, mely malignus daganat jelenlétére utal még. Prof. Dr. Borbély Katalin anyaga



tók és mennyiségileg összehasonlíthatók legyenek. Jelenleg a RECIST 1.1 verziót alkalmazzuk. Az eljárásnak számos hiányossága és hibája van, melyek kijavításán azóta is folyamatosan dolgoznak a szakemberek (21). A morfológiai jellemzőkre épülő képalkotó diagnosztikai eljárások mellett keresik a funkcionális információt adó képalkotó technikákat (CT, MR, PET, SPECT) és ezek kombinációját, a hibrid technikákat, melyekkel a metabolikus aktivitásról, a cellularitásról és a perfúzió mértékéről (vérrellátás) szolgáltatnak adatokat (3. ábra). A szakemberek hangsúlyt helyeznek a tumor CT-denzitásértékei (HU), a tumor érellátása, sejt- és víztartalma változásainak nyomon követésére a terápia során. A célzott antiangiogén és antivaszkuláris kezelést követően funkcionális perfúziós CT- és MR-vizsgálatokkal (DCE-CT és DCE-MR, dynamic contrast-enhanced) gyűjtik a daganat érellátására vonatkozó információkat. Diffúziós MR-szekvenciákat alkalmaznak a tumorválasz megítélésére a vízmolekulák diffúzióján alapuló DWI és ún. ADC-térképek – apparent diffusion coefficient – kvantitatív értékelésével (22). Mindezek a jövő onkológiájához tartoznak, és ahhoz, hogy hazánkban a napi gyakorlatban megjelenhessenek, csúcstechnológiát alkalmazó centrumok létrehozása szükséges, ahol a mindennapi gyakorlat és a kutatás egymás mellett folytathatók.

A modern molekuláris célzott és személyre szabott, nem citotoxikus kemoterápiák alkalmazásával csökkentik a tumorban a perfúziót, és speciális metabolikus funkciókat blokkolnak a sejtben anélkül, hogy sejthalált okoznának. Ezekben az esetekben vérzés, nekrozis, üregképződés keletkezhet, mely jó terápiás válasznak felel meg. Az új funkcionális és metabolikus képalkotó technikákkal integrálják a morfológiai, a fiziológiai és a patológiai változásokat, amelyek a terápiára adott válasz korai prediktorai.

A PERCIST (Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors) alkalmazása során a kemoterápiás válasz megítélés-

se nemcsak a tumor méretén (CT), hanem a daganat metabolizmusán (PET) is alapul. A PERCIST 1.0 Wahl és mtsai javaslata alapján került a gyakorlatba, mely a PET metabolikus jellemzőin alapszik (23). A morfológiai és funkcionális multimodális (PET/CT, hibrid) képalkotás érvényesül a kemoterápiás válasz értékelésében is. Bizonyos betegségekben, mint a lymphomákban a PET/CT-vel olyan indikátorokat szolgáltatnak, melyek az egyszerű anatómiai képalkotó eljárásoktól nem várhatók el. Ilyenkor ha a tumor mérete nem is csökken, az izotópaktivitás csökkenése az alkalmazott gyógyszer hatásossága mellett szól, azonban a RECIST kritériumok alapján a valódi terápiás válasz ez esetben nem volna mérhető.

A PERCIST 1.0 alkalmazásához ajánlják a standardizációt (SUVlbm) a zsírmentes testtömeghez (lean body mass), a SUL Peak Value-t, és a legnagyobb (átlag)értéket az 1 cm³-es VOI-ban. A követéses vizsgálatok során meg kell határozni a referencia VOI-t a máj vagy a leszálló aorta segítségével. Szoftver segítségével meghatározható a referencia VOI határértéke és a Peak SUL (hottest lesion), amelynek változása a terápia hatásosságát jelzi pozitív vagy negatív irányban. A PERCIST 1.0 imaging-alapú tumorválasz standardizált értékelése speciális szoftverrel lehetséges. A jövőben a tumor- és terápiaszpecifikus mérések együttes feltételeinek a meghatározása szerepet játszhat abban, hogy a molekuláris célzott terápiát követően csúcstechnikákkal mérjék a terápiás tumorválaszt, amelyek a személyre szabott daganatterápiát erősíthetik.

Az immunreakciókra alapozott kemoterápia hatásosabb, mint a citotoxikus kemoterápia. Az immunreakciókra alapozott kemoterápiás szerek elterjedése változást okozott a terápiára adott válasz mérésében és értékelésében. Az immunterápiát követő első hetekben ugyanis a tumornagyság növekedhet, és olyan léziók jelenhetnek meg, amelyek a T-sejtes infiltráció következtében radiológiailag láthatóvá válnak, és amelyek a baseline képalkotó vizsgálatok során még a technikai felbontás határa alatt maradtak. Ez az ún. „flare-phenomen”, mellyel a vizsgálóknak tisztában kell lenniük. Az irRC (immune related Response Criteria) szabályai vonatkoznak ezekre a kezelésekre, melyek a RECIST és a WHO módosított kritériumainak felelnek meg. Tehát ha a daganat az immunreakciókra alapozott kemoterápia hatására az első kezelés után növekedést mutat, új baseline keletkezik, és a későbbiekben ezt kell a meghatározó értéknek, viszonyítási alapnak tekinteni (24).

ÚJ TECHNIKAI ELJÁRÁSOK ALKALMAZÁSA A JÖVŐBEN

A molekuláris képalkotó eljárások lehetővé teszik a szervezetben lejátszódó biológiai folyamatok sejt-, illetve molekuláris szinten történő *in vivo* képi megjelenítését. Az orvosi

gyakorlatban használt hibrid rendszerek fejlődése, a PET/CT, SPECT/CT és PET/MR további innovatív megoldásokra és intenzív kutatásra ösztönöznek (25, 26). A molekuláris képalkotó módszerekkel ötvözött anatómiai és funkcionális képalkotó eljárásokkal a betegségek már a makroszkópos anatómiai elváltozások előtt megjeleníthetők. A kutatók és fejlesztők a hibrid multimodális képalkotó berendezésekhez többkomponensű kontrasztanyagot keresnek, és erre szolgálnak a jövőben a nanorészecskék, melyek a ráksejtekhez tapadva lehetővé teszik a rosszindulatú elváltozások molekuláris diagnosztikáját és egyidejű terápiáját. A nanorészecske kisebb, mint 0,1 mikron nagyságú, szervetlen vagy szerves magja van, és a térfogatához képest nagy a felszíne, s emiatt nagy diffúziós képességgel rendelkezik. A nanorészecske felszínén megköthető izotóp és fehérjék segítségével a daganat már a korai stádiumban diagnosztizálható, a daganat stádiuma meghatározható és a terápiás válasz mérhető. A kutatók arra törekednek, hogy a nanorészecskéket a multimodális radiológiai felhasználásra alkalmassá tegyék, és a ráknak megfelelően kétféle rakományt tegyenek a nanorészecskékre, amelyek közül az egyik a diagnózist, a másik az azonnali terápiás beavatkozást segíti elő. Felmerült a SPION-arany hibrid nanorészecske kialakításának a lehetősége is, mivel a tumorsejtekhez kötődő ilyen nanorészecskék hő-, illetve 525 nanométer hullámhosszúságú lézeres besugárzás hatására helyben elpusztíthatják a rákos sejteket. Jelenleg állatkísérletek folynak a részecskék által megtalált tumor egyidejű terápiás kezelésére, például vas-oxid nanorészecskékre épített multimodális kontrasztanyag, SPION segítségével (27, 28).

A tüdőrák korszerű terápiáját csak korszerű diagnosztika szolgálhatja ki, s ennek feltétele a megfelelő diagnosztikus és terápiás központok létrehozása, szükség esetén a nemzetközi munkakapcsolatok kiépítése. Természetesen a megfelelő képzettségű és számú radiológus orvos is szükséges hozzá.

IRODALOM

1. Ostoros Gy, Bajcsay A, Balikó Z, et al. A tüdőrák megelőzésének, diagnosztikájának és kezelésének alapelvei. Magyar Onkológia 56:114–132, 2012
2. Christensen JD, Patz EF Jr. Future trends in lung cancer diagnosis. Radiol Clin North Am 50:1001–1008, 2012
3. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al, National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 365:395–409, 2011
4. Horváth I, Lázár Z, Gyulai N, et al. Exhaled biomarkers in lung cancer. Eur Respir J 34:261–275, 2009
5. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg 144:33–38, 2012
6. Nair A, Hansell DM. European and North American lung cancer screening experience and implications for pulmonary nodule management. Eur Radiol 21:2445–2454, 2011

7. Terzi A, Bertolaccini L, Viti A, et al. SOS Study Group. Lung cancer detection with digital chest tomosynthesis: baseline results from the observational study SOS. *J Thorac Oncol* 8:685–692, 2013
8. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 136:6–8, 2009
9. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 4:568–577, 2009
10. Paul NS, Ley S, Metser U. Optimal imaging protocols for lung cancer staging: CT, PET, MR imaging, and the role of imaging. *Radiol Clin North Am* 50:935–949, 2012
11. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143(5 Suppl):e191S–210S, 2013
12. Park EA, Lee HJ, Kim YT, et al. EGFR gene copy number in adenocarcinoma of the lung by FISH analysis: investigation of significantly related factors on CT, FDG-PET, and histopathology. *Lung Cancer* 64:179–186, 2009
13. Brock MV, Hooker CM, Ota-Machida E, et al. DNA methylation markers and early recurrence in stage I lung cancer. *N Engl J Med* 358:1118–1128, 2008
14. Tamura M, Oda M, Tsunozuka Y, et al. Chest CT and serum vascular endothelial growth factor-C level to diagnose lymph node metastasis in patients with primary non-small cell lung cancer. *Chest* 126:342–346, 2004
15. Usuda K, Zhao XT, Sagawa M, et al. Diffusion-weighted imaging is superior to positron emission tomography in the detection and nodal assessment of lung cancers. *Ann Thorac Surg* 91:1689–1695, 2011
16. Sommer G, Wiese M, Winter L, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer: comparison of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. *Eur Radiol* 22:2859–2867, 2012
17. Lee HJ, Lee CH, Jeong YJ, et al. IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma: novel concepts and radiologic implications. *J Thorac Imaging* 27:340–353, 2012
18. Strausz J, Tímár J. Paradigmaváltás a tüdőrákok nem sebészi mintavételében. *Magyar Onkológia* 54:297–301, 2010
19. Tímár J. A tüdőrák molekuláris patológiai vizsgálatának feltételei. *Magyar Onkológia* 58:139–142, 2014
20. He T, Xue Z, Lu K, et al. A minimally invasive multimodality image-guided (MIMIG) system for peripheral lung cancer intervention and diagnosis. *Comput Med Imaging Graph* 36:345–355, 2012
21. Nishino M1, Jagannathan JP, Krajewski KM, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *Am J Roentgenol* 198:737–745, 2012
22. D'Ippolito G, Torres LR, Saito F, et al. CT and MRI in monitoring response: state-of-the-art and future developments. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 55:603–619, 2011
23. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 50(Suppl 1):122S–150S
24. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 15:7412–7420, 2009
25. Heusch P, Buchbender C, Köhler J, et al. Thoracic staging in lung cancer: prospective comparison of 18F-FDG PET/MR imaging and 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 55:373–378, 2014
26. Hermann KA, Kohan AA, Gaeta MC, et al. PET/MRI: Applications in clinical imaging. In: PET, PET-CT, and PET-MRI (M Schwaiger and AJ Beer, Section Editors). Springer Science+Business Media, New York 2013
27. Thomas R, Park IK, Jeong YY. Magnetic iron oxide nanoparticles for multimodal imaging and therapy of cancer. *Int J Mol Sci* 14:15910–15930, 2013
28. Xing Y, Zhao J, Conti PS, et al. Radiolabeled nanoparticles for multimodality tumor imaging. *Theranostics* 4:290–306, 2014



FELHÍVÁS

Tájékoztatjuk Önöket, hogy

a **Magyar Onkológusok Társasága®**, mely **közhasznú civil szervezet**,

jogosult az **SZJA 1%-ának** befogadására,

amennyiben javára ilyen felajánlás történik.

Kérjük, hogy **adója 1%-ával támogassa társaságunkat**,

ezzel elősegítve az általunk kitűzött célok megvalósítását, melyek: egészségmegőrzés, betegségmegelőzés, gyógyító-, egészségügyi rehabilitációs tevékenység, tudományos tevékenység, kutatás, ismeretterjesztés. Szakmai és tudományos tevékenységünkkel hozzájárulunk a rosszindulatú daganatos betegségek keletkezésével, megelőzésével, kimutatásával és kezelésével kapcsolatos ismeretek gyarapításához és azok elterjesztéséhez.

Segítségüket megköszönjük,

a támogatás felhasználásáról – az előírásoknak megfelelően – nyilvános tájékoztatást, elszámolást adunk.

Adószámunk, melyre a támogatást várjuk: **19000479-2-43**

Magyar Onkológusok Társasága®

Dr. Géczi Lajos elnök, **Dr. Ágoston Péter** főtitkár, **Dr. Vincze Borbála** kincstárnok

Budapest, 2015. február 10.