Új radioligand, a 18F-FET alkalmazása, klinikai haszna a primer és szekunder agytumorok diagnosztikájában

Tartalom

[1.Cím oldal 3](#_Toc507866923)

[2.SYNOPSIS: 4](#_Toc507866924)

[3. Rövidítések listája: 6](#_Toc507866925)

[4.Betegtájékoztató, beteg beleegyező nyilatkozat 7](#_Toc507866926)

[5.Etikai engedély 12](#_Toc507866927)

[6.Bevezetés 12](#_Toc507866928)

[7.Vizsgálat céljai 13](#_Toc507866929)

[8.Vizsgálati terv 13](#_Toc507866930)

[9.Vizsgálati protokoll 13](#_Toc507866931)

[10.A kiértékelés kritériumai 14](#_Toc507866932)

[11.A beteg sugárterhelése és a váratlan esemény bekövetkezésekor követendő eljárás 15](#_Toc507866933)

[12.A vizsgálat várható eredménye 16](#_Toc507866934)

[**13.Beválasztandó betegek száma, életkora** 16](#_Toc507866935)

[13.1 A betegek kiválasztása 16](#_Toc507866936)

[13.1.1 Beválasztási kritérium 16](#_Toc507866937)

[13.1.2. Kizárási kritérium 16](#_Toc507866938)

[14. Radiofarmakon beadása 17](#_Toc507866939)

[14.1. Injektált aktivitás 17](#_Toc507866940)

[14.2. Beadás módja 17](#_Toc507866941)

[14.3. Mellékhatás 17](#_Toc507866942)

[15.Quality controll 17](#_Toc507866943)

[16.Statisztikai értékelés 17](#_Toc507866944)

[17.Vizsgálatba bevont betegek leíró statisztikája 19](#_Toc507866945)

[18. Betegek ellátása 20](#_Toc507866946)

[19.Protokolltól való eltérések 20](#_Toc507866947)

[20.Értékelés 21](#_Toc507866948)

[20.1 Leletezés 21](#_Toc507866949)

[20.2. Mellékhatás 21](#_Toc507866950)

[20.3 Vizuális értékelési módszer 21](#_Toc507866951)

[20.3.1. Módszer 21](#_Toc507866952)

[20.3.2.Individuális eredmények 23](#_Toc507866953)

[20.4. MRI vizsgálattal való korreláció vizsgálata 25](#_Toc507866954)

[20.5. Számszerű értékelési módszer 25](#_Toc507866955)

[20.5.1 statikus paraméterek módszere 25](#_Toc507866956)

[20.5.2. statikus paraméterek eredménye 25](#_Toc507866957)

[20.5.3. Dinamikus paraméterek módszere 26](#_Toc507866958)

[20.5.4. Dinamikus paraméterek eredménye 27](#_Toc507866959)

[21. Megbeszélés: 28](#_Toc507866960)

# 1.Cím oldal

**Új radioligand, a 18F-FET alkalmazása, klinikai haszna a primer és szekunder agytumorok diagnosztikájában**

**Vizsgált készítmény**: (radiofarmakon)

O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)

**Indikáció**: primer vagy metasztatikus agydaganat

**Szponzor**: Debreceni Egyetem Képalkotó Klinika

**A vizsgálatban résztvevő egészségügyi szolgáltató neve és székhelye**

Debreceni Egyetem Képalkotó Klinika 4032 Debrecen, Nagyerdei Krt. 98.

Scanomed Orvosi Diagnosztikai Oktató és Kutató Kft. 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

**Vizsgálatvezető neve**: Dr. Garai Ildikó PhD Debreceni Egyetem Képalkotó Klinika

**Vezető kutató- engedélyeztetési hivatallal kapcsolattartó**: Farkasinszky Gergely PhD, Debreceni Egyetem Képalkotó Klinika

***A vizsgálat kezdete*** (első beteg bevonása): 2015.10.02

***A vizsgálat vége*** (utolsó beteg bevonása): 2017.03.10.

Dátum: Debrecen, 2018. január 26.

# 2.SYNOPSIS:

**A vizsgálat megnevezése:**

Hazai fejlesztésű, új radioligand, a F18 –FET metabolizmus vizsgálata különböző szövettani típusú primer és szekunder agydaganatokban az irodalmi adatokkal való megerősítés céljából.

*A vizsgálatban résztvevő egészségügyi szolgáltató neve és székhelye:*

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Nukleáris Medicina és a ScanoMed Orvosi, Diagnosztikai, Oktató és Kutató Kft. (Debrecen, Nagyerdei krt. 98.)

Vizsgálatvezető (kérelmező) neve és székhelye: Dr. Garai Ildikó Debreceni Egyetem Klinikai Központ Nukleáris Medicina (Debrecen, Nagyerdei krt. 98.)

*A vizsgálatban közreműködő munkatársak neve és munkaköre*:

Dr. Varga József PhD, Med. Hab. intézetvezető egyetemi docens, DE Klinikai Központ NM

Dr. Mikecz Pál, NM Radiokémiai Központ szakmai vezető, DE Klinikai Központ NM

Dr. Pintér Gábor PhD, gyógyszerész, DE Klinikai Központ NM

Prof. Dr. Baranyai Tibor PhD, tudományos szakértő, Sopron

Prof. Dr. Borbély Katalin, PhD, Med Hab. MTA doktora, tudományos szakértő, Budapest

Dr. Farkas Bence, PhD hallgató, DE KK NM

Dr. Fedinecz Nikol, nukleáris medicina és radiológus szakorvos, ScanoMed Kft.

Forgács Attila, fizikus, ScanoMed Kft.

**A vizsgálat célja:**

 Elsődleges végpont: F18 FET akkumuláció mértékének (SUV mean, max) összehasonlítása különböző ismert szövettani típusú agydaganatokban

Másodlagos végpont: A radiofarmakon dinamikájának ( idő-aktivitás görbe lefutása) illetve a daganat radiofarmakon eloszlás heterogenitásának hatása a kimentelre.

Harmadlagos végpont: a F18-FET PET/CT hozzáadott diagnosztikai értékének vizsgálata a vizsgálati eredmény a terápiás döntésre való hatása által.

**Beválasztandó betegek száma, életkora:**

Maximum 60 beteg beválasztására kerül sor a vizsgálat során, akinek igazolt primer vagy metasztatikus agydaganatuk van. A betegek életkora: 18-99 év.

**Beválasztási kritériumok:**

* hisztológiailag igazolt primer vagy szekunder agydaganat
* a vizsgálatot megelőző MRI felvétel
* a beteg klinikai kórtörténete rendelkezésre áll
* kooperáló beteg, aki megértette a vizsgálatot és beleegyezését aláírásával igazolta és képes 30-60 percig nyugalomban feküdni a kamera alatt.

 **Kizárási kritériumok:**

* nem kooperáló beteg
* a klinikai adatok nem hozzáférhetők
* klausztrofóbia az anamnézisben
* a beteg visszautasította a vizsgálatot
* terhesség és szoptatás

A vizsgálat tervezett kezdete: 2015. október 1.

***A vizsgálat tényleges kezdete*** (első beteg bevonása): 2015.10.02

A vizsgálat várható befejezésének időpontja: 2016. szeptember 30.

***A vizsgálat tényleges vége*** (utolsó beteg bevonása): 2017.03.10.

A vizsgálat várható eredménye:

* Agytumorok esetén a FET-PET alternatív radiofarmakon a C-11 metionin mellett az agyi gliomák felismerésében, kiterjedésének meghatározásában, a biopszia vezetésében, a terápia hatékonyságának lemérésében, a recidíva kimutatásában, a tumor recidíva és az irradiációs nekrózis elkülönítésében.
* Ezen metabolikus információ igen hasznos kiegészítője a morfológiai képalkotó eljárásoknak (CT és MRI) a terápia tervezésénél és monitorozásánál. A F-18 hosszabb felezési ideje (110min) lehetőséget biztosít a farmakon szállítására ciklotronnal nem rendelkező PET/CT vizsgálóhelyekre is, ezzel a betegek szélesebb körének teremti meg a legmagasabb szintű diagnosztikát.

# 3. Rövidítések listája:

CT- computer tomographia,

PET – pozitron emissziós tomográphia

FET- O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-tyrosine

VOI- volume of interest

TAC- time activity curve

TBR- tumor-background ratio

# 4.Betegtájékoztató, beteg beleegyező nyilatkozat

**Betegtájékoztató:**

**BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**Új radioligand, a18F-FET alkalmazása, klinikai haszna a primer és szekunder agytumorok diagnosztikájában**

**Vizsgálatvezető: Dr. med. habil Garai Ildikó egyetemi docens**

**Vizsgálóhely neve: ScanoMed Orvosi, Diagnosztikai, Kutató és Oktató Kft.**

**Vizsgálóhely címe: 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.**

**A kutatás leírása:**

A pozitronemissziós tomográfia (PET) korunk egyik legmodernebb orvosi képalkotó diagnosztikai vizsgálómódszere. A vizsgálathoz alkalmazott jelzőanyag egy radioaktív izotóppal jelölt aminosav molekula (F18 FET (tyrozin)), melynek segítségével a szövetek aminosav felvételéről és fehérje anyagcseréjéről nyerhetünk felvilágosítást. Az Ön betegségének a pontos biológiai természetének meghatározásának jelenleg ez az legpontosabb diagnosztikai módszere. Igy a kezelő orvosa fontos információt kap a betegségének kiterjedéséről, súlyosságának fokáról, esetleg a megelőző terápia(ák) hatékonyságáról. Igy az Ön kezelő orvosa a daganat anyagcseréjének figyelembe vételével tudja Önnek a legmegfelelőbb terápiát kiválasztani.

Az alkalmazott radiofarmakon több éve bevezetett diagnosztikai módszer a világ más fejlett országaiban, ugyanakkor eddig Magyarországon még nem volt elérhető. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Nukleáris Medicina Intézetének Radiokémiai munkacsoportja,- aki már több PET jelölő anyagot is kidolgozott és előállít betegvizsgálatokra-sikeresen előállította a F18-FET farmakont is. A vizsgálat célja, hogy megteremtsük a feltételt hazánkban, hogy az agydaganatos betegek szükség szerint hozzájuthassanak az egyik legpontosabb diagnosztikai módszeréhez.

**A vizsgálat menete:**

A PET-vizsgálat teljesen fájdalmatlan. Az azzal járó sugárterhelés 180 MBq F18 FET injektálása esetén nem nagyobb, mint 3-4 mSv. Az alkalmazott jelzőanyaggal kapcsolatban allergiás reakciót nem írtak le a szakirodalomban. Az ezt megelőző natív (intravénás kontrasztanyag nélkül készült) CT-leképezés sugárterhelése 1-2 mSv.

A vizsgálat időigényes, és típusától függően 1 órát is igénybe vehet. Kérjük, hogy az értesítőben szereplő, vagy a telefonon egyeztetett időpontban **pontosan jelenjen meg**. **Késői érkezés esetén az izotóp gyors bomlása miatt a vizsgálatot nem tudjuk elvégezni.** A megadott időpontot megelőző 4 órában ne étkezzen, de folyadékot bőségesen fogyasszon. A vizsgálat után étkezhet.

Gyógyszereit a kezelőorvosa által előírt rendben szedje be. Inzulinkezelés esetén ne változtasson a napi étkezési rendjén és inzulin adagolásán.

A vizsgálat előtt intravénásan radiofarmakont (jelzőanyagot) adunk a betegnek. A vizsgálat időtartama 40-45 perc, ez idő alatt kényelmesen, de mozdulatlanul kell feküdni a kamera alatt.

A vizsgálat sikeréhez és eredményességéhez nyugodt körülményekre van szükség már a várakozási idő alatt is. Ezért kérjük, hogy csendben várakozzanak és egy beteggel lehetőleg csak egy kísérő tartózkodjon az intézet területén.

Amennyiben ön terhes, kérjük jelezze orvosának. Ebben az esetben a vizsgálat nem végezhető el. Szoptatós kismamák a vizsgálat előtt gyűjtsenek egy napra elegendő tejet, mert a vizsgálat után 24 órán keresztül szüneteltetni kell a szoptatást. Terhesek és kiskorúak kísérőként való megjelenése sem tanácsos. Személyazonossági igazolványát, biztosítási kártyáját, valamint zárójelentéseit, vizsgálati leleteit, CT, MR filmjeit hozza magával.

Ha bármilyen további kérdése lenne, hívja a diszpécser központ számát: (52)423-592.

Dátum:

 Orvos, tájékoztatást adó személy

**Beteg belegyező nyilatkozat**

Betegszám: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Vizsgálatszám: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Vizsgálati protokoll neve: Új radioligand, a 18F-FET alkalmazása, klinikai haszna a primer és szekunder agytumorok diagnosztikájában**

VIZSGÁLATVEZETŐ: Dr.med. habil Garai Ildikó egyetemi docens

VIZSGÁLÓHELY NEVE: ScanoMed Orvosi, Diagnosztikai, Kutató és Oktató Kft.

VIZSGÁLÓHELY CÍME: 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

**TÁJÉKOZTATÁS UTÁNI BELEEGYEZŐ NYILATKOZAT**

* Kijelentem, hogy elolvastam és megértettem a fenti vizsgálat betegtájékoztatóját. A felajánlott vizsgálatok várható hatásairól, esetleges mellékhatásairól, menetéről, időtartamáról, következményeiről, a vizsgálattal kapcsolatos jogaimról részletes felvilágosítást kaptam. Kérdéseimet feltettem, amelyre az orvos/szak személyzet kielégítő választ adott.
* Megértettem, hogy a vizsgálatban való részvételem teljesen önkéntes, bármikor indoklás nélkül visszavonhatom beleegyezésemet, anélkül, hogy annak orvosi, jogi következményei lennének.
* Kijelentem, hogy a klinikai kutatásra önként vállalkozom, s adataim felhasználását egészségügyi céllal engedélyezem. A vizsgálat előtt, alatt és után követem a vizsgáló orvos előírásait.
* Egyetértek azzal, hogy a háziorvosomat a klinikai vizsgálatban való részvételemről tájékoztassák.
* Megértettem, hogy a vizsgálatom eredményeit kutatási célra csak személyes adatok nélkül veszik igénybe.
* Tájékoztattak arról is, hogy a vizsgálat során további részvételemet bármikor, indoklás nélkül megtagadhatom, az ide vonatkozó döntésemet szóban is közölhetem. A vizsgálat során az azzal kapcsolatos kérdéseimre tájékoztatást kapok.
* Megértettem, hogy a vizsgálatból személyes anyagi hasznom nem származik.
* Beleegyezem a fenti vizsgálatban való részvételbe.
* Beleegyezem, hogy személyes adataimat a kórházi adatrendszerben rögzítsék.

**VIZSGÁLATI ALANY:**

|  |
| --- |
| Szabad akaratomból beleegyezem, hogy részt veszek a jelen betegtájékoztatóban leírt vizsgálatba. |
| Beteg név (nyomtatott):\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Aláírás:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Születési hely, idő:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Dátum:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**Orvos, tájékoztatást adó személy:**

|  |
| --- |
| Kijelentem, hogy tájékoztattam a vizsgálati alanyt a fenti vizsgálatról.  |
| Név (nyomtatott):\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Aláírás:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Beosztás: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Dátum:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |  |
| --- | --- |
| Vizsgálatvezető neve (nyomtatott):\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Aláírás:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Dátum:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**Egy példány a betegnél, egy példány a vizsgálóhelyen marad.**

# 5.Etikai engedély

# 6.Bevezetés

Radioaktív izotóppal jelölt aminosavval végzett PET vizsgálatok alapját az adja, hogy az onkológiában széleskörben alkalmazott FDG-PET szerepe az agydaganatok vizsgálatában korlátozott a következő okok miatt:

Low grade gliomák kimutatása nem megfelelő érzékenységű, mert a low grade tumor és a normál agyszövet glükóz metabolizmusa között viszonylag kis különbség van.

Az FDG felvétel nem specifikus, mert gyulladásos folyamatokban (makrofágokban, más gyulladásos sejtekben) is halmozódik.

FDG PET vizsgálat nem alkalmas a tumor kiterjedésének pontos meghatározására a szürkeállomány magas FDG felvétele miatt.

Az irodalmi adatok az utóbbi időben erőteljesen hangsúlyozzák, hogy az onkológiai ellátásban sürgető klinikai igény az aminosav metabolizmus ábrázolása, amely számos kérdésben segíti és pontosítja az FDG vizsgálatokat.

Hazánkban jelenleg a PET-vizsgálatok döntő többségét (98%) a gyártóhelyeken előállított FDG-vel végzik, bár az irodalmi adatok rámutatnak arra, hogy milyen területeken lehetne az FDG-n kívüli, elsősorban radioaktív izotóppal jelölt aminosavakat hasznosítani a pontosabb tumordiagnosztika és a költséghatékonyabb onkológiai ellátás érdekében.

Több C-11 és F-18-cal jelzett aminosavat tanulmányoztak, melyek potenciálisan alkalmazhatók a PET diagnosztikában. A legtöbb agytumor a normál agyszövetnél nagyobb aminosav felvételt mutat. Ezek az aminosavak lehetnek a természetben előforduló aminosavak, mint C-11Leucin, C11-Metionin (MET), C-11, F18- Tyrosin-és származékai (FET). Az aminosavak többségét a tumorsejtek az aminosav -, és Na-K transzport rendszerek segítségével veszik fel. A tumoros sejtek magasabb metabolikus aktivitása biztosítja, hogy a jelzett aminosavak a normál agyszövetnél magasabb felvételűek. Ugyanakkor a tumorsejtek gyakran nagyobb mértékben expresszálják a transzporter rendszereket is. Bár a FET és a MET között van némi különbség a tumorban való halmozódás tekintetében a két radiofarmakon klinikai alkalmazhatósága azonban hasonló.

# 7.Vizsgálat céljai

* F18 FET PET/CT vizsgálat klinikai értéke különböző szövettani altípusú agytumorokban összevetve az MRI-vel.
* F18 FET akkumuláció mértékének (SUV mean, max) összehasonlítása különböző ismert szövettani típusú agydaganatokban
* A radiofarmakon dinamikájának (idő-aktivitás görbe lefutása) elemzése a különböző betegcsoportokban
* a F18-FET PET/CT hozzáadott diagnosztikai értékének vizsgálata a terápiás döntésre.

# 8.Vizsgálati terv

Azokat a betegeket vontuk be a vizsgálatra, akiknél az neuroonkológus MET PET/CT vizsgálatot indikált volna, megfelelt a beválasztási kritériumoknak, beleegyezett a vizsgálatba és nem állt fenn a kizárási kritériumok egyike sem.

A vizsgálat előtt a betegeket szóban tájékoztattuk vizsgálat menetéről, előnyeiről és korlátairól. A vizsgálatba való beleegyezésüket aláírásukkal megerősítették.

# 9.Vizsgálati protokoll

*Előzetes betegelőkészítés*:

 A beteget részletesen tájékoztatni kell a vizsgálat menetéről. A beteg állapotfelmérése során tájékozódni kell a szövettani diagnózisról, a beteg neurológia státuszáról, az elvégzett kezelésekről (műtét, sugárterápia), előző képalkotó vizsgálatok eredményéről, képi anyagáról.

 Legalább 4 órás éhgyomri állapot szükséges. Javasolt előző este fehérjeszegény diétát tartani. A felvétel előtt a hólyag kiürítése javasolt a beteg komfortjának érdekében.

Alkamazott radiofarmakon: 180-200 MBq F-18 FET intravénás injekció formájában.

A pozicionálásnál a beteg keze a teste mellett legyen! A beteg fejét lazán lehet rögzíteni, szoros rögzítés nem ajánlott.

PET/CT gyűjtési protokoll: injektálást követően 40 percig list/frame módú dinamikus gyűjtés történik

Elnyelés korrekció miatt kiegészítő CT-leképzés történik a következő paraméterekkel:120 kV, 300 mAs

# 10.A kiértékelés kritériumai

***Vizuális értékelés:***

* A vizuális értékelés során kizárjuk a mozgási vagy attenuációs artefaktumokat.
* Meghatározzuk a metabolikusan aktív tumor helyét, összevetve az MRI felvétellel.
* Vizsgáljuk a tumor metabolikus aktivitását a környező agyállományhoz képest.
* Jellemezzük a normál agyi struktúra radiofarmakon-eloszlását.

***Számszerű értékelés*:**

A tumor legaktívabb szeletén a tumorra és az ellenoldali normál agyrégióra helyezett 1 cm átmérőjű gömb (VOI)adataiból:

1. Statikus paraméterek:
	1. meanTBR: lézió átlagos aktivitása / a referenciaterület átlagos aktivitása
	2. maxTBR: lézió maxiumális aktivitása / a referenciaterület átlagos aktivitása
2. Dinamikus paraméterek:

aktivitás változás a VOI-n belül az idő függvényében.

1. a görbékre illesztett lineáris lefutása alapján a következő kategóriákat határozzuk meg: emelkedő (INC), ereszkedő (DESC), stagnáló().

A betegeket a vizsgálat után max. 12 hónapig követjük a klinikai relapsus bekövetkezésének monitorozására. Klinikai relapsus gyanúja esetén MRI vizsgálattal és/vagy szövettani analízissel történik annak igazolása.

*Statisztikai feldolgozás: a következő összefüggés vizsgálata*

* a szövettani altípus a mean TBR, max. TBR és a görbe lefutása között
* a tumor gradusa a mean TBR, max. TBR és görbe lefutása között
* a műtéti terület és a besugárzandó terület metabolikus alapú kijelölés a morfológiai kép alapján történő térfogat kijelölés között

továbbá :

* a sugárérzékenység és a metabolikus paraméterek összefüggésének vizsgálata
* kiújulás előfordulása és a metabolikus aktivitás összefüggése.
* a klinikai érték (terápiás döntésre való hatás) meghatározása és összevetése az irodalmi adatokkal.

# 11.A beteg sugárterhelése és a váratlan esemény bekövetkezésekor követendő eljárás

*A váratlan esemény bekövetkezésekor az orvostechnikai eszközökről szóló 4/2009 EÜM rendelet 12.sz. melléklete szerint szabályszerűen jelentésre kerül.* A radiofarmakont gyártó és a vizsgáló rendelkezik felelősségbiztosítással. A radiofarmakon fiziológiás molekula és kis dózisban kerül injektálásra, farmakológiai hatás nincs, ezért nem várható mellékhatás. Váratlan esemény magának a betegségnek a természetéből adódhat, mely más képalkotó vizsgálat vagy beavatkozás során is felléphet. A felnőtt beteg sugárterhelése összehasonlítva a C-11 metioninnal, ami jelenleg alternatívája ennek a vizsgálatnak:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Radiofarmakon | A legnagyobb elnyelt dózist kapó szervek (mGy/MBq) | Effektív dózis (mSv/MBq) |
| MET | húgyhólyag fala 0,027 | 0,0052 |
| FET | húgyhólyag fala 0,060 | 0,0156 |

Az adatok az irodalomból származnak. (EANM). A beteg sugárterhelése (effektív dózisa) a hosszabb felezési idő miatt magasabb a C-11 metioninénál, ami jelenleg alternatívája ennek a vizsgálatnak, de a 3,3 mSv átlagos effektív dózis (mely Magyarországon a természetes háttérsugárzás 1 éves dózisával egyenlő) igen alacsony kockázatot jelent.

Az esetleges mellékhatásról / váratlan eseményről feljegyzés készül.

# 12.A vizsgálat várható eredménye

Agytumorok esetén a FET-PET alternatív radiofarmakon a C-11 metionin mellett az agyi gliomák felismerésében, kiterjedésének meghatározásában, a biopszia vezetésében, a terápia hatékonyságának lemérésében, a recidíva kimutatásában, a tumor recidíva és az irradiációs nekrózis elkülönítésében.

Ezen metabolikus információ igen hasznos kiegészítője a morfológiai képalkotó eljárásoknak (CT és MRI) a terápia tervezésénél és monitorozásánál. A F-18 hosszabb felelési ideje (110min) lehetőséget biztosít a farmakon szállítására ciklotronnal nem rendelkező PET/CT vizsgálóhelyekre is, ezzel a betegek szélesebb körének teremti meg a legmagasabb szintű diagnosztikát.

## **13.Beválasztandó betegek száma, életkora**

Maximum 60 beteg beválasztására kerül sor a vizsgálat során, akinek igazolt primer vagy metasztatikus agydaganatuk van. A betegek életkora: 18-99 év.

## 13.1 A betegek kiválasztása

### 13.1.1 Beválasztási kritérium

* Hisztológiailag igazolt primer vagy szekunder agydaganat
* a vizsgálatot megelőző MRI felvétel (T1WI, PDWI, T2WI, postkontraszt T1WI)
* a beteg klinikai kórtörténete rendelkezésre áll
* kooperáló beteg, aki megértette a vizsgálatot és beleegyezését aláírásával igazolta és képes 30-60 percig nyugalomban feküdni a kamera alatt.

### 13.1.2. Kizárási kritérium

* nem kooperáló beteg
* a klinikai adatok nem hozzáférhetők
* klausztrofóbia az anamnézisben
* a beteg visszautasította a vizsgálatot
* terhesség és szoptatás

# 14. Radiofarmakon beadása

## 14.1. Injektált aktivitás

 180-200 MBq O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)

##  14.2. Beadás módja

intravénás

Megjegyzés: az injektált átlag aktivitás 204 ±16 MBq

1 beteg kapott a meghatározott tartománynál 15%-nál magasabb aktivitást: max beadott aktivitás: 247MBq.

8 beteg esetében 10%-al nagyobb aktivitás került injektálásra. (220-230MBq között)

Személyi sugárvédelmi szempontból a radiofarmakon dozírozás ilyen mértékű eltérését megengedhetőnek ítéltük meg. Az irodalomban ennél magasabb értékeket is alkalmaznak (200-250 MBq) mely fokozott kockázatot nem jelent a beteg számára.

## 14.3. Mellékhatás

 A betegek a vizsgálat során mellékhatásról nem számoltak be.

# 15.Quality controll

A felhasznált radiofarmakonok minőség ellenőrzési dokumentumát az 1 sz. melléklet tartalmazza.

A vizsgálatban részt vevő kamerák minőségi dokumentumait a 2 sz. melléklet tartalmazza.

A vizsgálati protokoll leírását a 3 sz. melléklet tartalmazza.

#  16.Statisztikai értékelés

16.1 F18 FET PET/CT vizsgálat klinikai értéke különböző szövettani altípusú agytumorokban összevetve az MRI-vel.

16.2. Milyen szoros korreláció van a FET PET pozitivitás és az MRI vizsgálat eredménye között?

16.3. Milyen a FET PET érzékenysége és pozitiv prediktiv értéke a primer/ recidiv malignus folyamat kimutatásában?

16.4. Van-e összefüggés a TBRmean, TBRmax, SUVmax és a gradus között?

16.5. Milyen a görbe típusok előfordulási gyakorisága a különböző gradusu tumorokban?

16.6. Változások a vizsgálat tervezett statisztikai kiértékelésében:

A másodlagos és harmadlagos végpontban meghatározott tényezőket, mint a terápia hatékonyság és prognosztikus érték FET PET összefüggését nem vizsgáltuk.

**Ok:**

* *betegek nem kerültek vissza kontroll vizsgálatra*
* *elhúzódó és szakaszos vizsgálatra kerülési idő miatt nem lett volna egységes a követési idő.*
* *több centrumból kerültek betegek bevonásra, nehézkes lett volna a beteg követés*
* *heterogén betegcsoport, heterogén kezelési terv miatt megalapozott következtetés nem vonható le a meghatározott kérdésekre.*

# 17.Vizsgálatba bevont betegek leíró statisztikája

**A vizsgálatba 43 beteg került bevonásra: (FET001-FET043)**

**A betegek átlag életkora 50,8 év (19-77 év) férfi/ nő arány: 13/30**



17.1. Szövettani megoszlás

***Primer malignus agydaganat (szövettannal igazolt):***

grade I.: 2 eset

grade II.: 10 eset

grade III.: 6 eset

grade IV.: 15 eset,

Mely alapján: low-grade 12 eset, high-grade 21 eset.

Valamint 2 low grade folyamat, mely radiológiai viselkedés alapján megállapított.

***Egyéb: (nem agyszövet eredetű malinitás daganat)***

egyéb primer malignus daganat agyi metastasisa: 5 eset,

***Nem malignus elváltozás***: 3 eset (AVM, demyelinizáció, meningioma, egyéb)

Klinikai indikáció alapján:

1. primer folyamat megítélése: 12 esetben
2. recidiv viabilis tumor megítélése: 31 esetben

A szövettan\* és a vizsgálat ideje között eltelt idő: átlag/ medián

1. primer folyamat esetén: 2/1 hónap
2. recidiv folyamat esetén: 24/12 hónap

\*Szövettani megerősítés nem minden recidív ill. metasztatikus folyamat esetben történt FET pozitivitás esetén. Ilyenkor az alapszövettani diagnózist vettük alapul. Két esetben a radiológiai megjelenés alapján határozták meg a térfoglaló folyamat viselkedését.

# 18. Betegek ellátása

A beválasztott betegek mindegyike vállalta a vizsgálatot. Rendkívüli esemény miatt vizsgálatot megismételni nem kellett. Sikertelen vizsgálat sem radiofarmakon minőségi probléma, sem kamera probléma miatt nem volt.

# 19.Protokolltól való eltérések

* Klinikai megfontolásból szövettani mintavétel a következő betegeknél nem készült: FET016, FET021, FET022
* A következő betegnél MRI vizsgálat nem készült, helyette CT vizsgálat volt: FET004, FET005
* A következő betegek a protokollban meghatározott aktivitás 10%-nál magasabb aktivitást kaptak: FET002, FET004, FET005, FET007, FET009, FET011, FET012, FET016, FET021. Megj. Dozimetriai szempontból az injektált kb. 10-20%-os eltérése elfogadható F18-FET radiofarmakon esetén.
* A következő betegeknél csak statikus gyűjtés készült technikai okok miatt, dinamikus képsorozat nem: FET021, FET022, FET023, FET024

# 20.Értékelés

## 20.1 Leletezés

A beteg és a kezelő orvos minden esetben leletet kapott az elkészült vizsgálatról, mely tartalmazta:

1. Általános adatok: a beteg adatait, név egyéb azonosító, születési dátum, a leletező orvos, orvosok neve, a vizsgálat típusa ideje, radiofarmakon, beadott aktivitás, anamnézis, a vizsgálati indikáció.
2. Leíró rész: az aminosav felvétel normális vagy kóros az agyállományon belül, ha kóros, akkor a felvétel lokalizációjáról, intenzitásáról, kiterjedéséről leírás történt. A leletben leírásra került a vizsgálat eredményességét befolyásoló körülmény is.
3. Véleményalkotás: a felvetett kérdésre adott válasz

A betegek vizsgálatáról adatlap készült, mely a vizsgálati dokumentáció részét képezi.

## 20.2. Mellékhatás

A radiofarmakon beadását követően mellékhatást egyik esetben sem észleltünk a megfigyelési idő alatt.

## 20.3 Vizuális értékelési módszer

### 20.3.1. Módszer

A vizuális értékelés során a normál agyszövethez képest emelkedett aktivitású területet nevezünk pozitívnak. Referencia, ha nem érintett az ellenoldal azonos régió, ha érintett, akkor a kisagyat tekintettük referenciának.

### 20.3.2.Individuális eredmények

(Az alábbi táblázat tartalmazza)



**A 43 esetből 5 esetben nem találtunk kóros radiofarmakon halmozást az agyállományon belül:**

**FET-007** MRI-vel egyezően kiújulásra negatív. Nem történt beavatkozás a vizsgálat után.

**FET-010** MRI progressziót mutatott, de szignifikáns radiofarmakon halmozás nem ábrázolódott a kérdéses területen. Sugárkezelés történt, de szövettani megerősítés nem. A beteg panaszai csökkentek.

**FET-011:** Operált és sugárkezelt beteg. Az MRI felvételen nagy térfoglaló jeleket mutató elváltozás ábrázolódott, mely progrediált. Recidív folyamatként kezelték, de szövettani megerősítés nem történt.

**FET-021** Nem térfoglaló jellegű elváltozás stabil képet mutat a kontroll MRI felvételeken. (legutolsó 2018. január)

**FET-022** Agytörzsi elváltozás, szövettani mintavétel nem történt. A beteg állapotában nincs progresszió.

***38*** *esetben észleltük emelkedett radiofarmakon halmozást az agyállományban, melyet pozitívként értékeltünk.* ***Három esetben*** *a halmozás hátterében nem igazolódott malignitás.*

**FET-002** 31 éves nőbeteg esetén MRI vizsgálat bal frontális nagy kiterjedésű és a bal kisagy-híd területén kisebb kontraszthalmozó, diffúzió gátolt lézió ábrázolódott környezeti ödémával. FET PET/CT vizsgálaton ugyanitt kóros FET halmozást észleltünk. A szövettani feldolgozás demyelinizációs/gyulladásos folyamatot igazolt malignitás jelei nélkül. Autoimmun vagy infektív eredet is felvetődött. A beteget ennek megfelelően kezelték.

**FET-005** CT vizsgálaton a jobb temporo-parietális régióban nagyméretű kontrasztanyagot halmozó térfoglaló folyamatot mutattak ki a neurológiai tünetek hátterében. FET PET/CT vizsgálat során ugyanitt közepes intenzitású radiofarmakon halmozást észleltünk. A műtétet követő szövettani feldolgozás atípusos meningeoma (WHO grade II) daganatot igazolt.

**FET-009** 65 éves férfi beteget 2008-ban bal frontális AVM miatt sugársebészeti eljárással kezelték, melyre regresszió következett be. Ugyanezen a területen a követéses MRI vizsgálat során egy kontraszthalmozó terület jelent meg, mely malignitást vetett fel a progrediáló jellege miatt és az anamnézisben megemlített melanoma miatt. FET PET/CT vizsgálat során patológiás halmozást észleltük a kérdéses területen. Szövettani mintavétel nem erősítette malignitás jelenlétét, a mintában arteriovenosus malformacio (AVM) szöveti részletei voltak kimutathatóak.

## 20.4. MRI vizsgálattal való korreláció vizsgálata

Lelettel való egyezés 26 esetben valósult meg: 2 negativ és 24 pozitív eset.

MRI-vel bizonytalan dignitás/ vagy recidiva: 15 eset volt, melyből valós pozitivnak 12 eset és valós negativnak 1 eset bizonyult.

A FET vizsgálat érzékenysége a vizsgált betegcsoportban együttesen értékelve a primer és recidiv folyamatot a malignitás kimutatásában: 90%-nak találtuk, a pozitív prediktiv értéke 92%

## 20.5. Számszerű értékelési módszer

Számszerű értékelést csak a pozitív eseteknél végeztünk.

4 beteg esetében (FET021, FET0232, FET023, FET024) technikai okok miatt csak statikus gyűjtés történt. Ezeket az eseteket csak vizuálisan értékeltük.

### 20.5.1 statikus paraméterek módszere

* + dinamikus képsorozat utolsó 10 perces összegképén a kóros terület legnagyobb értékű (count) voxele köré rajzolt 1 cm átmérőjű gömböt (VOI) helyeztünk fel és ugyanezt tükröztük a referencia agyterületre.
	+ mért paraméterek:

mean TBR= SUVmean VOI tu/ SUVmean VOI háttér

max TBR= SUVmax VOI tu /SUVmax VOI háttér

### 20.5.2. statikus paraméterek eredménye

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | **TBR mean** | **TBR max** |
| ***high grade*** | 2,36±0,84 | 2,3±0,79 |
| ***low grade*** | 2,17±0,87 | 2,37±1,28 |
| ***metastasis*** | 2,8±1,07 | 2,73±0,82 |

### 20.5.3. Dinamikus paraméterek módszere

A statikus paraméterekhez használt VOI-k alapján a dinamikus képsorozatból idő-aktivitás görbéket generáltunk a SUVmax, TBRmean és TBRmax értékekre vonatkoztatva.

* + A 20-40 perces TBRmean és TBRmax görbéket lefutásuk alapján a következőképpen kategorizáltuk:
		1. emelkedő (Inc)
		2. csökkenő (Dec)
		3. stagnáló (Const)
	+ a 20-40 perces TBRmean és TBRmax idő-aktivitás görbékre illesztett lineárissal jellemeztük a görbe meredekségét.

### 20.5.4. Dinamikus paraméterek eredménye

Individuális eredményeket a vizsgálati dokumentáció tartalmazza.

Statisztikai elemzés során:

1. Nem találtunk összefüggést a TBRmean, TBRmax és a gradus között: Mann-Whitney U próba TBRmean esetében p=0.3; TBRmax esetében p=0.309;
2. Nem találtunk szignifikás összefüggés a TAC-re illesztett lineáris meredeksége és a gradus között: (Mann Whitney U próba, p=0.269 TACmean ill p=0.675 TACmax)
3. Nem találtunk statisztikailag szignifikás összefüggést a görbe lefutása és a gradus között, de megjegyzendő, hogy high grade csoportban a descendáló görbe gyakorisága magasabb. (chi square test p=0.452 TACmax illetve p=0.146 TACmean)

# 21. Megbeszélés:

A radioizotóppal jelzett aminosavak évek óta a nukleáris medicina érdeklődésének középpontjában állnak. Aminosavakat a malignusan transzformálódott sejtek halmozzák a megnövekedett aminosav transzporter expresszió következtében. Az aminosavak nemcsak a protein szintézisben játszanak szerepet, hanem hormonok és neurotraszmitterek prekurzorai is. Ellentétben az onkológiai képalkotásban elterjedt FDG-vel, a jelölt aminosavak halmozódása a makrofágokban és más gyulladásos sejtekben alacsony. Több radioizoóppal jelölt aminosavval végeztek már klinikai vizsgálatokat diagnosztikai célból. Ezek az aminosavak különböznek a szintézisükben, a szervezetben való biodisztriójukban. Jelenleg Magyarországon csak a C11 metioninnal végezhetünk PET/CT vizsgálatot diagnosztikai célból. A C11 izotóppal való jelölés hátránya, hogy csak a gyártás helyén lehet felhasználni az izotóp rövid felezési ideje miatt. A PET/CT központok számának növekedésével szükségessé vált olyan radioaktiv izotóppal jelölt aminosav gyártása, mely lehetővé teszi a radiofarmakon szállítást is. (1)

A **O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-tyrosine** (FET)egyike az első F18-al jelölt aminosavaknak, melyet klinikai diagnosztikai célra állítanak elő és számos PET/CT központban rutinszerűen használnak. Bár ez az aminosav nem incorporálódik a proteinekbe, a tumorsejtekbe való bejutásukat aminosav transzporterek mediálják. **[18F]FET** intravénás injekció beadása után az agydaganatokban való halmozódását észlelték, melynek maximuma kb. 20 percre alakul ki, majd csökken.(2) Már a kezdeti klinikai eredmények is azt sugallták, hogy a FET PET alkalmas az agydaganatok kimutatására. J.O.Prior és tsai 42 primer agytumorra suspect betegnél hagyományos MR, MRS, ADCmap és FET/PET-vizsgálat, majd 39 beteg esetében biopszia/resectio során nyert szövettani eredményeket vetettek össze. FET/PET és MRI vizsgálat együttes értéke jobb a gliomák kiterjedésének detektálásában, mint egyedül az MRI. Az érzékenységet és a PPV-t is 100%-nak találták.(3) A jelen vizsgálatunkban a FET/PET vizsgálat érzékenységét a vizsgált betegcsoportban együttesen értékelve a primer s recidiv folyamatot a malignitás kimutatásában 90%-nak találtuk, a pozitív prediktiv értékét 92%-nak. Bár a FET/PET képek felbontása lényégesen alul marad az MRI szöveti felbontásának, mégis a daganat aminosav transzportjának megítélése fontos kiegészítő információt a viabilis daganat kiterjedésének meghatározásában. Az általunk vizsgált betegcsoportban csökkentette a bizonytalan MRI vizsgálatok számát.

A FET/PET szerepe a gliomák grádusának meghatározásában még mindig vitatott. Karl-Joseph Langen és tsai, 72, primer, kezeletlen agytumoros betegnél hagyományos MR, perfúziós MR és dinamikus FET/PET vizsgálatokat végeztek hybrid PET/MR-berendezéssel és összevetették a tumorok gradusát MR mérések és a dinamikus FET/PET mérések eredményeivel. Magasabb FET-felvételt észleltek a high grade tumorokban, mint a low grade tumorokban. (4) Vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a low és a high grade daganatok között sem a TBRmean, TBRmax értékek sem a dinamikus gyűjtésből származtatott TAC paraméterei között. Bár a high grade daganatokban gyakoribb volt a descendáló görbe előfordulása, mint a low grade tumorokban. A vizsgálatunk korlátának tekinthető, hogy kevés beteget sikerült bevonni a tanulmányba. Továbbá a betegcsoport is heterogén volt, mivel primer, kezeletlen tumor, vagy malingitás gyanú és recidiv daganat is szerepelt a betegek között. Mivel a betegek több centrumból kerültek bevonásra nem volt standardizálva az MRI vizsgálat, s a követés sem. Ez hatással lehet a statisztikai feldolgozás eredményére. A korábbi tanulmányok is igazolták, hogy a FET/PET nem kizárólag az agydaganatokban dúsul, pl. agytályogban illetve akut demielinizációs folyamatokban is megfigyelték a dúsulását.(5) A betegeink között radiotherápiával kezelt AVM esetén, és egy gyulladás indukált demielinizációs folyamatban is észleltünk FET pozitivitást. Sugárterápiával kezelt agydaganatok recidivájának FET/PET vizsgálata során feltételezték, hogy a BBB sérülése okozhat aspecifikus FET dúsulást a kérdéses területen. Ez nehezítheti, különösen low grade gliomák esetén, a recidiv folyamat kimutatását. Vizsgálatunkban nem elemeztük az előzetes sugárterápia okozta aspecifikus dusulás hatását az eredményre.

A F18 FET egy ígéretes, biztonsággal alkalmazható radiofarmakon. A F18 FET bevezetése a klinikai gyakorlatba a primer és recidiv agydaganatos betegek diagnosztikájában mérföldkőnek számít, hatással van a betegek személyre szabott kezelési tervének kialakítására, essenciális szerepe lehet a betegkövetésben a korai kiújulás és annak kiterjedésének kimutatásában.

 Irodalom:

1. Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, Floeth F, Stoffels G, Bauer D, Coenen HH, Pauleit D. [O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631076) Nucl Med Biol. 2006 Apr;33(3):287-94. Review.
2. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, Molls M, Stöcklin G, Schwaiger M. O-(2*-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study.* Eur J Nucl Med. 2000 May;27(5):542-9.
3. Dunet V, Maeder P, Nicod-Lalonde M, Lhermitte B, Pollo C, Bloch J, Stupp R, Meuli R, Prior JO.[*Combination of MRI and dynamic FET PET for initial glioma grading*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737132) Nuklearmedizin. 2014 Aug 6;53(4):155-61.
4. Verger A, Filss CP, Lohmann P, Stoffels G, Sabel M, Wittsack HJ, Kops ER, Galldiks N, Fink GR, Shah NJ, Langen KJ.[*Comparison of F18-FET PET and perfusion-weighted MRI for glioma grading: a hybrid PET/MR study.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28831534)Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Dec;44(13):2257-2265
5. [Floeth FW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Floeth%20FW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16644747)1, [Pauleit D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pauleit%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16644747), [Sabel M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sabel%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16644747), [Reifenberger G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reifenberger%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16644747), [Stoffels G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stoffels%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16644747), [Stummer W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stummer%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16644747), [Rommel F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rommel%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16644747), [Hamacher K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hamacher%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16644747), [Langen KJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Langen%20KJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16644747).*18F-FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions.* [J Nucl Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644747) 2006 May;47(5):776-82.

Kelt, 2018. március 5.

A zárójelentést készítette:

 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
 Dr Garai Ildikó vizsgálatvezető