

P ZITRON

2016/3



Pontosabb terápiához még
pontosabb diagnózis kell



„A PET-diagnosztika humán alkalmazása nagyon szoros interdiszciplináris együttműködés eredménye. A siker záloga az orvosok, radiokémikusok, gyógyszerészek, biológusok, fizikusok, informatikusok együttes munkája.”

Prof. dr. Szilvási István,
az Egészségügyi Szakmai Kollégium Nukleáris Medicina Tagozatának elnöke

Tisztelt Olvasónk!

Szakmai magazinunk idei harmadik számában egyszerre próbáljuk meg saját helyzetünket felülről szemlélni, bemutatni világunk szakmapolitikai összefüggéseit, felhívni a figyelmet a vizsgálati indikációk bővítésének szükségességére, valamint a kórházak szintjén is megismerni a PET/CT-diagnosztika szerepét és kihívásait.

Fontos tisztában lenni azzal, hogy az elmúlt évtizedben a magyar egészségügy PET/CT-diagnosztikai ellátása jelentős fejlődésen ment keresztül. A nemzetközi evidenciák alól az egyes kormányzatok egészségpolitikai döntéshozói sem tudták és akarták kihúzni magukat – ennek eredményeként ma a szükséges vizsgálati szám rendelkezésre áll. Ám ez nem jelenti azt, hogy hátrádóllhetünk, ugyanis a 2008-ban meghatározott, finanszírozott vizsgálattípusok köre mára elavult. Világszerte sokkal szélesebb indikációs körben érdemes alkalmazni a PET/CT-diagnosztikát, és ennek Magyarországon is meg kell jelennie.

A Pozitron-Diagnosztika Központ mindig is meghatározó jelentőségűnek tartotta a nukleáris medicina szakma emblemikus képviselőivel való együttműködést. Magazinunk legfrissebb számában prof. dr. Szilvási István tanár úrral készít-

tettünk átfogó beszélgetést, amely megpróbálja kontextusába helyezni a nukleáris medicina és a magyar



egészségügy kapcsolatát. Nem kevésbé érdekes dr. Berecz Roland pszichiáter gyógyszerfejlesztésről szóló

cikke, amelyből megtudhatjuk, hogy a pozitron emissziós tomográfia az elmúlt évtizedben nem csak a humán betegellátásban, hanem a kutatásban is intenzíven használt eszköz.

Dr. Pintér Tamás, a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház onkoradiológiai osztályának osztályvezető főorvosa pedig a vele készült interjúban elmeséli, hogyan nő folyamatosan a PET/CT-diagnosztika szerepe az onkológiai terápia támogatásában.

Reményeink szerint szakmai magazinunk hozzájárul a minél aktívabb onkológiai párbeszédhez, és a jövő lehetőségeinek közös felkutatásához. A Pozitron Magazin idei harmadik számának olvasásához hasznos időtöltést kívánunk!

Kókay András
ügyvezető igazgató
Pozitron-Diagnosztika
Központ

Impresszum

Felelős szerkesztő: Zöldi Péter, Weborvos • Nyomda: Elektroprodukt Kft., Budaörs
Kiadja: Pozitron-Diagnosztika Kft., 1117 Budapest, Hunyadi János út 9. Felelős kiadó: Kókay András
ügyvezető igazgató, e-mail: titkarsag@pet.hu

A POZITRON magazin 1000 példányban, zárt, szakmai terjesztési listán jut el egészségügyi szakember olvasóihoz. A magazin utcai terjesztésre nem kerül.

Prof. dr. Szilvási István fotóit Kovács Attila, Semmelweis Egyetem készítette.

A PET: a molekuláris képi diagnosztika vezérhajója

Dr. Szilvási István professzorral a PET múltjáról és jövőjéről beszélgettünk.

– Professzor úr, hogyan létezett a nukleáris medicina tudománya a PET/CT-vizsgálatok előtt és hogyan működik most?

– A nukleáris medicina lényege a különböző szerv, szövet, illetve molekuláris funkciók vizsgálata, illetve kezelése az ezekben a funkcióban résztvevő, radioizotóppal jelzett vegyületek: a radiológyszerek szervezetbe juttatásával. Módszereink elméleti alapja Hevesy György Nobel-díjas vegyészünk nyomjelző elve. A radiológyszerek, attól függően, hogy a bennük lévő radioizotóp milyen sugárzást bocsát ki, diagnosztika-

tikára, vagy terápiára használhatóak. A pozitronokat, illetve a gammasugárzást kibocsátó radiofarmakonokat a különböző funkciók vizsgálatra, döntően képalkotásra használjuk, hiszen azok szervspecifikus jellegük miatt a szervfunkciók, szövetspecifikus jellegük miatt a szövetféleségek, a molekuláris funkció specifikus jellegük miatt a molekuláris folyamatok leképezésére alkalmasak. Abban az esetben pedig, ha a radiofarmakon részecske sugárzó radioizotópokat tartalmaz, ugyanezek a funkcióspecifikus molekulák célzott sugárterápiára használhatóak, hiszen a sejtszintű molekuláris folyamatokban

vesznek részt és a részecskesugárzást a megcélzott helyre viszik el.

– Milyen technikai alapokon nyugszik a diagnosztika?

– A diagnosztikai jellegű sugárzás detektálására leegyszerűsítve két-fajta berendezés „család” használatos. A gammasugárzók gammakamerával/SPECT-tel detektálhatóak, a pozitronsugárzók PET-tel. A két módszer összehasonlítva a PET-nek több előnye van a diagnosztikában: geometriai felbontóképessége jobb, érzékenysége is jelentősen nagyobb, a mért adatok kvantitatív elemzése is egyszerűbb, de a PET legnagyobb előnye az, hogy sokkal jobban alkalmas a molekuláris folyamatos vizsgálatára.

– Mi lehet ennek az oka?

– A biomolekulák a SPECT-ben használatos, tehát gammasugárzást kibocsátó izotópokkal nehezen vagy egyáltalán nem jelölhetőek meg úgy, hogy biológiai tulajdonságaikat változatlanul megtartsák. Nem úgy a pozitron sugárzó radioizotópokkal megjelölt biomolekulák, amelyek biológiai tulajdonságai legtöbbször változatlanok maradnak, vagy csak kevésbé változnak meg. Csak egy megjegyzés: ha a biomolekulák legfontosabb elemei közül a szénnek, a nitrogénnek vagy az oxigénnek lenne gamma sugárzó radioizotópja, nem feltétlenül lenne szükség a PET-diagnosztikára, a SPECT-tel is lehetséges lenne a molekuláris folyamatok leképezése.

– A molekuláris folyamatok leképezése áll a középpontban?

– Inkább úgy fogalmaznék, hogy a nukleáris medicina jövője a molekuláris leképezés (és a molekuláris célzott ra-





Prof dr. Szilvási István

dioterápia). Ebben természetesen szerepet játszhatnak más képalkotó eljárások: CT, MR, optikai leképezés is, de a nukleáris medicina a humán diagnosztikában jelenleg verhetetlen. Úgy is mondhatjuk, hogy a klinikai molekuláris képalkotásban a vezérhajó a PET.

– Milyen okok miatt?

– Három meghatározó okot lehet azonosítani. Rengeteg biomolekula jelezhető pozitron sugárzó radioizotóppal, továbbá a betegbe beadott anyagmennyiség elenyésző, és ennek megfelelően toxikus hatása nincs, illetve a minimális anyagmennyiségből fakadóan a vizsgálat a vizsgált molekuláris funkciót nem zavarja meg.

– Hogyan fejlődik a többi vizsgálmódszer?

– Az optikai molekuláris leképezés ugyancsak csekély anyagmennyiséggel, ugyancsak sokféle molekuláris funkcióvizsgálatára alkalmas, a probléma viszont abban van, hogy a fény-sugár rövid távolságon belül elnyelődik

a testben. Persze a többi képalkotó technológiában is folyamatos a fejlődés. A legújabb SPECT-berendezések felbontóképessége és érzékenysége is jelentősen javult, ám a molekuláris leképezésben a PET szerepe domináns. Nem véletlen, hogy a PET-berendezések száma, ezzel együtt a PET-vizsgálatok száma is világszerte rohamosan nő.

– Milyen radioizotópot használunk a PET diagnosztikában?

– A mindennapi klinikai gyakorlatban, annak ellenére, hogy biomolekulákban a szén, a nitrogén és oxigén atomok kicserélhetőek pozitron sugárzó változatra, ezeket nem nagyon használjuk, hiszen e radioizotópok fizikai felezési ideje rövid. Ezért a molekula megjelölése, minőségellenőrzése, betegbe való beadása után az elvégzendő vizsgálat idejére már jelentős mennyiségben elbomlanak. Ez az oka annak, hogy hosszabb fizikai felezési idejű pozitron sugárzó radioizotópot használunk. Közülük messze a leg-

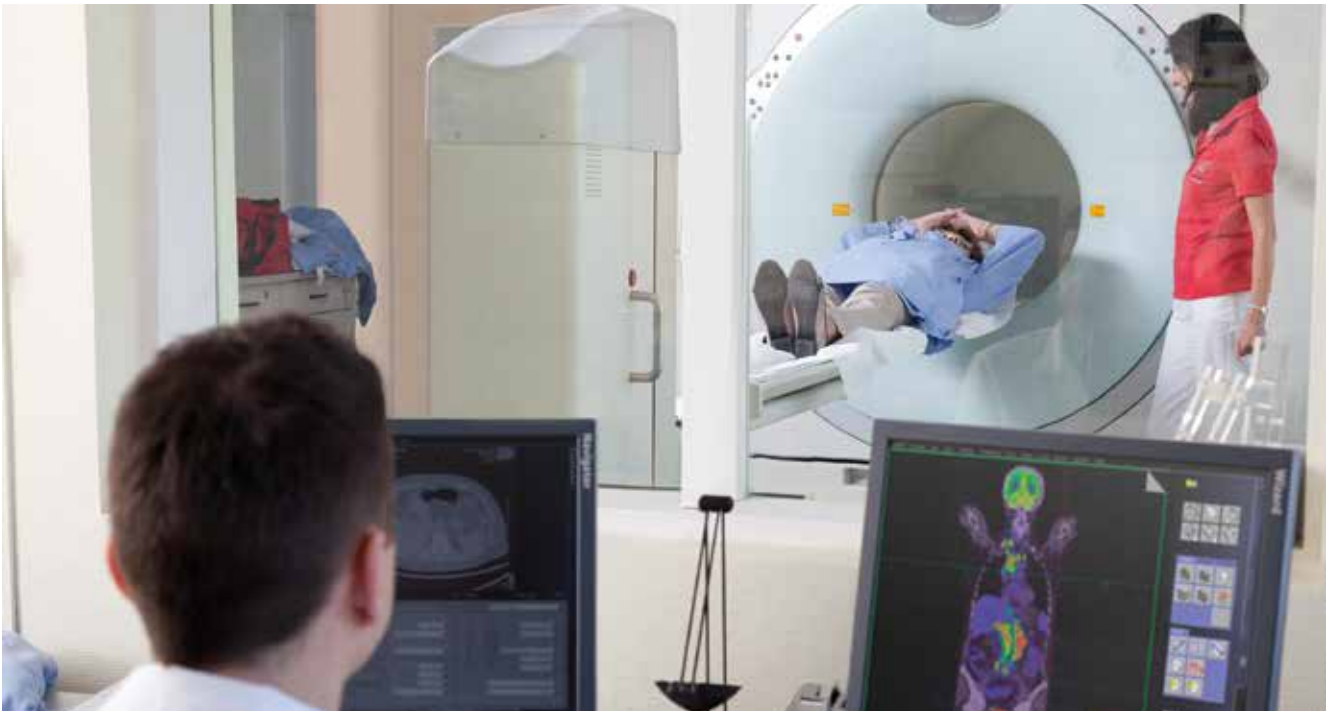
gyakrabban a F-18-t, újabban a Ga-68-t is. Az egyéb pozitron sugárzó radioizotópokat (pl. Cu-64, Zr-89, I-124) ma még elsősorban a klinikai kutatásban alkalmazzák.

– Minek köszönhető az F-18-cal jelzett FDG (fluoro-dezoxiglükóz) rohamos elterjedését?

– Az FDG tulajdonképpen nem más, mint fluor izotóppal jelzett cukor, a glükóz. Tehát magát az FDG-PET vizsgálatot „cukorszkennek” is lehet nevezni. A PET-diagnosztika azért vált a mindennapi klinikai rutin diagnosztika részévé, mert a rosszindulatú daganatok nagy része fokozottan veszi fel a glükózt. Ezt a tényt 1929 óta, Warburg munkásságának köszönhetően ismerjük. Az onkológiai betegségek pedig nagyon lényegesek a mai medicinában. A PET diagnosztika elterjedését elsősorban az FDG-nek köszönheti, mert az FDG PETvizsgálat számos onkológiai betegségben, különböző klinikai kérdések megválaszolásában más módszerekkel nem nyerhető információkat nyújt, ezzel költség-hatékonyan segíti a rosszindulatú betegségek kezelését. Emellett ma már az FDG-PET jól használható a neuropszichiátriában, a kardiovaszkuláris betegségek és a gyulladásos folyamatok vizsgálatában is.

– Hogyan kapcsolódnak az egyes képalkotó modalitások a PET-diagnosztikához?

– Mivel a kóros molekuláris folyamatok (pl. egy hasi lágyrész metastázis) anatómiai lokalizációja a terápia szempontjából igencsak lényeges, ugyanakkor a PET-kamerák térbeli felbontóképessége, részletgazdagsága, morfológiai információi a radiológiai módszerekétől jelentősen elmarad, ma már a PET berendezéseket egy CT-vel, újabban MR berendezéssel építik egybe. Ezek az ún. hibrid készülékek egyesítik a nukleáris medicina döntően funkcionális és a radiológiai képalkotó modalitások döntően morfológiai jellegű információit. Ezáltal egymás diagnosztikai képességét kölcsönösen növelik. Ezt fejezi ki az $1+1=3$ egyenlet. A PET/CT-technológia világszerte széles körben



elterjedt, a PET/MR pedig megfelelő indikációinak kialakulását követően ugyancsak a napi betegellátás részévé válhat.

– Mire alkalmas az onkológián belül az FDG-PET?

– Az FDG-PET vizsgálattal eldönthető lehet, hogy a más képalkotó módszerekkel talált kóros elváltozás malignus tumor-e? Ismert daganatok apró át-
tégeinek felfedezésével pontosítható a daganatos betegség kiterjedtsége (un. staging), ami a választandó terápia meghatározásában döntő jelentőségű lehet. Ugyanezért jól használható a módszer a terápia sikerének megállapítására (un. restaging), sőt akár az elkezdett terápia várható sikerességének előre jelzésére is, például a malignus lymphomákban. Jól használható a sugárterápia megtervezésében is, hiszen az élő tumorszövet besugárzásához nem a morfológiai elváltozásokra, hanem az élő tumorszövetre kell „célozni”. Az FDG-PET eredményei alapján a sugárterápia intenzitása adaptálható a tumor heterogenitásához is.

– Merre tart a PET-diagnosztika?

– A PET-diagnosztika humán alkalmazása nagyon szoros interdiszciplináris

együtműködés eredménye. A siker záloga az orvosok, radiokémikusok, gyógyszerészek, biológusok, fizikusok, informatikusok együttes munkája. Ennek az együtműködésnek köszönhető, hogy a PET-diagnosztika jelentősége folyamatosan nő. Egyre gyakrabban használjuk a daganatos betegségekben, a neurodegeneratív, a kardiovaszkuláris betegségek, a gyulladásos elváltozások diagnosztikájában is. A fejlődés egyik tényezője, hogy az FDG indikációs köre a nemzetközi tapasztalatok alapján folyamatosan bővül. Ma már pl. a szarkóma, a hererák, az ovárium karcinóma diagnosztikájában is szerepe van. Egyéb F-18 jelzett radiofarmakonok is ígéretesek, de nem csak az onkológiában, hanem pl. az Alzheimer kór diagnosztikájában is. A Ga-68-jelzett radiofarmakonok igen hasznosak pl. a prosztatarák, a neurodegeneratív betegségek vizsgálatában. Bízunk abban, hogy a finanszírozott vizsgálati kör hazánkban is lépésről-lépésre bővülni fog.

– Hol a határ?

– A potenciális PET radiofarmakonok száma elméletileg szinte végtelen.

Ám a klinikum számára azokat kell kiválasztani, amelyek meghatározott klinikai kérdések megválaszolásában költséghatékonyak. Az FDG-PET domináns szerepe azonban, ma úgy tűnik, az újabb radiofarmakonok megjelenése mellett is megmarad, bár bizonyára gyengülni fog. Az új, klinikailag hasznos radiofarmakonok előállításához legelőször is meg kell találni azt a „célmolekulát”, aminek lényeges szerepe van a vizsgálandó kórfolyamatban. Ezután elő kell állítani azt a molekulát, ami ezzel a célmolekulával az élő szervezetben kapcsolatba lép. Majd ezt a molekulát megfelelő radioizotóppal megfelelően meg kell jelezni. Majd állatkísérletekben igazolni kell, hogy a jelzett molekula megfelelően „működik”-e, azaz nyújtja-e azt az információt, amiért előállítottuk? Csak ezután „vihetjük át” az állatkísérletben bevált új radiofarmakont – klinikai tanulmányok során – a beteg emberek vizsgálatára használt diagnosztikai arzenálba, és ha költséghatékonyak bizonyul, a mindennapi diagnosztikába. Látható, hogy bár az elvi-elméleti lehetőségek végtelenek, de a gyakorlati sikerhez vezető út hosszú, drága és rögös. De szép.

Indikációbővítés a Pozitron szemével

Nyolc év telt el azóta, hogy a magyar egészségbiztosító részletes indikációs listát tett közzé a PET/CT-vizsgálatok pontos beutalásához. Azóta óriási tapasztalatra tett szert az onkológus szakma, és jelentős mértékben bővültek a PET/CT-vizsgálatok költséghatékony felhasználásának lehetőségei.

A PET/CT-diagnosztika úttörő korszakát követően, 2008-ra jutott el oda a magyar szakmapolitika, hogy gyakorlatilag az amerikai Medicare egészségbiztosító indikációs listájának magyaráztásával meghatározták az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által finanszírozott vizsgálatok indikációs körét. Azóta több mint nyolc év telt el, nemzetközi szinten jelentős szakmai evidenciákat határoztak meg, és Magyarországon is több mint 140 ezer

PET/CT-vizsgálat készült. A nukleáris medicina szakemberek, onkológusok és diagnosztikai központok jelentős mennyiségű tapasztalatot gyűjtöttek a PET/CT-vizsgálat használatával és lehetőségeivel kapcsolatban.

Felelős egészségpolitika

Az évek során a finanszírozott vizsgálatok száma folyamatosan pozitív irányba változott, ennek eredményeként 2016-ban a négy új belépő

szolgáltatóval együtt már 31 ezerre nőtt a finanszírozott PET/CT vizsgálatok keretszáma. Bár a magyar egészségügyet az elmúlt években számtalan kritika érte, ezen a területen az elmúlt években irányító szerepet betöltő egészségpolitikusok felelős döntéseket hoztak.

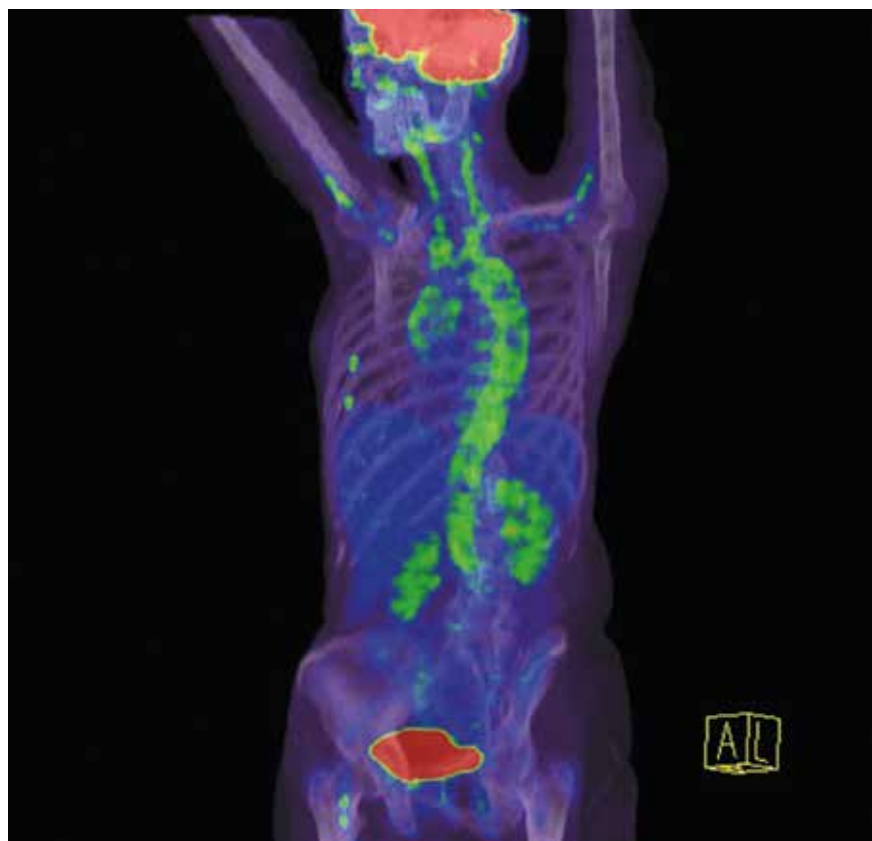
Ám annak ellenére, hogy a 31 ezer PET/CT-vizsgálatot lehetne idén elvégezni, az előrejelzések szerint csupán 20-21 ezer betegnek lesz erre lehetősége – a ma már szűknek mutató finanszírozói indikációs lista miatt.

A tapasztalt jelenség nem meglepő: az egészségbiztosítók világszerte az esetleges túlfogyasztást szigorú indikációs körrel próbálják keretek között tartani, ám az egészség-gazdaságtani kutatások az Egyesült Államokban már 2012-2013-ban kimutatták, hogy az onkológiai terápia támogatásában: diagnosztikában és stagingben, a PET/CT-diagnosztika annyira költséghatékony, hogy minden onkológiai indikációban alkalmazható.

A PET/CT diagnosztika magyarországi megjelenésekor, egy évtizeddel ezelőtt, még drága vizsgálatnak számított, azonban mára nemcsak polgárjogot nyert, hanem költsége is érezhető mértékben csökkent.

A szűk indikáció árnyoldalai

A 2008-ban meghatározott indikációs kör természetesen óriási előrelépést jelentett akkor, és a tudomány akkori állásának megfelelően igazságos is volt: csak azokra az esetekre teszi lehetővé a PET/CT-vizsgálatot, amelyre a tudományos bizonyítékok szerint



Kiterjedt vasculitis FUO-s betegben

biztosan jó. Ám az idén megtörténő 20-21 ezer PET/CT-vizsgálatnál bizonyosan sokkal több onkológiai megbetegedés van, az engedélyezett indikációs körökben is, és annak ellenére, hogy a lehetőség adott lenne, a diagnosztikai igényeket a PET/CT helyett hagyományos CT-vizsgálattal, esetleg MR-vizsgálattal elégítik ki.

Ezek a vizsgálatok viszont, bár költségük jóval alacsonyabb, mint egy PET/CT-vizsgálaté, nem minden esetben szolgáltatnak olyan átfogó diagnosztikai információval, amely az onkológiai ellátás során megfelelően támogatná az optimális terápia megvalósítását.

2008 óta nagyot változott a világ a radiofarmakonok terén is. Globálisan, így Magyarországon is, vezető nyomjelző az FDG, de az elmúlt évek klinikai eredményei alapján nem csak a Magyarországon meghatározott 11 onkológiai kórképben, hanem számos egyéb daganatos megbetegedés diagnosztikájában lehet felhasználni.

Nem kérdés a teljes körű onkológiai indikáció

Az Egyesült Államokban 2006-tól végezték a National Oncology PET Registry (NOPR) vizsgálatot, amelybe mind a 300 amerikai PET/CT-központot bevonták. 2006-2012 között több mint 350 ezer vizsgálat pontos adataival és nyomon követésével töltötték fel a rendszert, amely ma is elérhető a www.petregistry.org címen, és az összesítő adatokból kiderült: nem kérdés a PET/CT-diagnosztika teljes onkológiai indikációs körben történő felhasználása.

A PET/CT-diagnosztika onkológiai alkalmazásáról egyértelműen kiderült: eredményei lényegi változást hoznak a terápia sikerességében.

Ennek köszönhető, hogy az amerikai kongresszus megszavazta: 2013 júliusától a Medicare biztosítottaknak legalább négy PET/CT vizsgálat jár a terápia optimális meghatározásához, majd a nyomon követéshez.

Itthon 2008-ban ragadtunk

Sajnálatos tény, hogy finanszírozói és jogszabályalkotói oldalon, nyolc éve nem történt semmi az indikációs lista



PET/CT-vizsgálat közben

bővítése kapcsán. Objektív okok miatt is: nem állt ugyanis Magyarországon rendelkezésre költséghatékonyági vizsgálat, így annak ellenére, hogy az Egyesült Államokban 2013-ban meghozott döntés egyértelmű és világos, a magyar helyzetre senki sem érezte adaptálhatónak.

Ám ha egy nagy ország nagy populációján bebizonyosodott, hogy a PET/CT-vizsgálatot célszerű és költséghatékony minden onkológiai betegnél elvégeztetni, akkor miért ne lenne igaz ez a magyar környezetre?

Mind az Egyesült Államokban, mind Magyarországon ugyanaz az alapvető klinikai kérdés: hol tart a rák? Ha pedig már megtörtént a megfelelő ellátás: hol tart a terápia? A legmodernebb, specifikus onkológiai készítményeknél teljesen természetes, hogy a legösszetettebb diagnosztikai módszereket érdemes alkalmazni a terápia pontos nyomon követésére. Ezért is kell változtatni az indikációs filozófián.

Új diagnosztikai irányok

A PET/CT-diagnosztika felhasználási lehetőségei folyamatosan és dinamikusan bővülnek. Az Egyesült Államokban az egyik jellemző új terület az ismeretlen eredetű gyulladással járó betegségek leképezése. Ott ugyanis rájöttek arra, hogy esetenként tartós és drága antibiotikum kúrákkal kezelnek ismeretlen eredetű gyulladással

betegségben szenvedő embereket, akiknél nem tudják, hogy pontosan mi áll a szisztémás tünetek és labor-eltérések hátterében. E komplex kórképek pontos diagnózisának ideális eszköze az FDG radiofarmakkal végzett PET/CT-vizsgálat, amely az egyébként nehezen felismerhető érfali gyulladással vagy vékonybél-gyulladással járó kórképeket nagy pontossággal kimutatja.

Hasonlóan új, még nem széles körben alkalmazott diagnosztikai irány az időskori demencia idejekorán történő elkülönítő diagnosztikája akár FDG-vel, akár egyéb, az amyloid plakkokat is kimutató nyomjelzők alkalmazásával, melyek nagy pontossággal képesek jelezni az Alzheimer-kórt.

Ezekből a példákból is jól látszik, hogy a diagnosztika és a klinikum folyamatos fejlődése nem áll meg. Figyelembe véve a nukleáris medicina dinamikus bővülését, a vizsgálati indikációk meghatározására talán az a legjobb módszer, hogy az egészségbiztosító a vizsgálati darabszámot és a vizsgálat díját határozza meg – mint ahogy ez ma itthon is jellemző, de teljesen nyitottá teszi az indikációs kört, illetve a felhasznált radiofarmakonok körét. Ezzel hosszú távon is elérhető, hogy mindig a legfrissebb módszertan szerint valósuljon meg az onkológiai és neurológiai betegek PET/CT-vizsgálata.

Gyors és pontos diagnózis a gyógyulásért!

CT vizsgálatok *a Pozitron-Diagnosztika Központban*

- speciális, alacsony dózisú tüdőszűrő CT a rák korai felismeréséért
- különböző régiók CT-vizsgálata
- rövid várakozási idő
- sokéves orvosszakmai tapasztalat
- modern technológia, gyors CT berendezés



INFO-VONAL: (06-1) 505-8888



Pozitron-Diagnosztika Központ

1117 Budapest, Hunyadi János út 9. www.pet.hu info@pet.hu

A PET szerepe a gyógyszerfejlesztésben

A hatékony és biztonságos gyógyszerek fejlesztése komplex és nagy anyagi ráfordítást igénylő feladat. A fejlesztés különböző fázisaiban speciális kutatási és vizsgálati módszereket alkalmaznak, amelyek segítik az optimális és hatékony fejlesztést. A képekkel ellátott eljárások, és ezen belül a PET, fontos szerepet játszanak a korai kutatási fázistól a humán klinikai vizsgálatokig és a gyógyszer fejlesztésén túl a betegséget patomechanizmusának megértésében is segítenek.

A hatékony és biztonságos gyógyszerek fejlesztése igen összetett; jelentős időt és befektetést igényel. Ez a folyamat a molekula felfedezésétől, addig a pontig, hogy gyógyszertárban is megvásárolható készítmény legyen, 10-15 évbe is beletelik, és akár dollármilliárdos költséget is jelent a gyógyszert fejlesztőnek, melyben annak a költsége is benne van, hogy körülbelül minden 10.000 potenciális molekulából egyből lesz az orvosok és betegek számára elérhető készítmény.

Ezek alapján érthető a törekvés, hogy a fejlesztés minden fázisa optimalizálva és költséghatékonyan történjen, melyben nagy segítséget nyújtanak a speciális vizsgálati technológiák. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a késői fázisba eljutó sikertelen fejlesztések a sikeres fejlesztések költségét is emelik. Ez azért fontos, mert a gyógyszerfejlesztési költségek több mint 50%-a a késői, azaz a preklinikai fázisok után jelentkeznek, ezért fontos a minél precízebb és hatékonyabb módszerek alkalmazása a korai preklinikai szakaszban [1].

A gyógyszerfejlesztés főbb fázisait vázlatosan az 1. táblázat foglalja össze.

A PET a gyógyszerfejlesztés különböző stádiumaiban is segítséget nyújthat in vivo vizsgálatokban. [2]. Az in vivo vizsgálat történhet mind

emlős kísérleti állatokban (ún. mikro-PET-tel, [3]), mind humán vizsgálatokban. A PET által nyújtott adatok térbeli lokalizációját (különösen mmes tartományokban) segítheti elő CT, vagy MRI párhuzamos detektálás, ezzel is pontosítva a kapott eredmények értékelését.

1. Biodisztribúciós vizsgálatok

Egy hatóanyag aktivitása a szöveti szabad koncentrációjától függ. Ennek meghatározása a korai fázisban nagyon fontos és különösen nehéz

olyan szövetekben ahol a mérés (pl. a központi idegrendszer), konvencionális technikákkal nehezen kivitelezhető. A PET ezért igen hasznos biodisztribúciós vizsgálatokban, ahol pozitron-emissziós izotóppal megjelölt molekula disztribúciója és koncentráció vizsgálható in vivo [4]. Ezzel olyan fontos kérdésekre kaphatunk választ, hogy a vizsgált készítmény eléri-e a célzott targetet, illetve nem akumulálódik-e potenciálisan toxicitáshoz vezető koncentrációkban nem kívánt szöve-

1. táblázat: A gyógyszerfejlesztés főbb fázisai

1. Target szelekció

- biológia, patofiziológiai, molekuláris alapok megismerése, a beteg „fenotípus” azonosítása
- terápiás target definiálása (pl. receptor, enzim, gén, stb.)
- a target szerepének demonstrálása in vitro és in vivo assay-ekben, ezek kifejlesztése

2. Vezető „lead” készítmény fejlesztése

- természetes készítmények screeningje
- struktúra alapú gyógyszertervezés (racionális gyógyszertervezés)
- repozicionálás

3. Optimalizálás egy hatóanyagra

- „proof of concept” molekula, amely a leginkább hatékony és biztonságos a korai teszteken

4. Optimalizálás gyógyszer-jellemzőkre

- farmakokinetikai jellemzők, metabolizmus, nem kívánatos off-target hatások

5. Biztonságosság vizsgálatok, preklinikai kandidánsok

- embriotoxicitás, genotoxicitás, onkogenitás, stb.

6. Humán preklinikai vizsgálatok

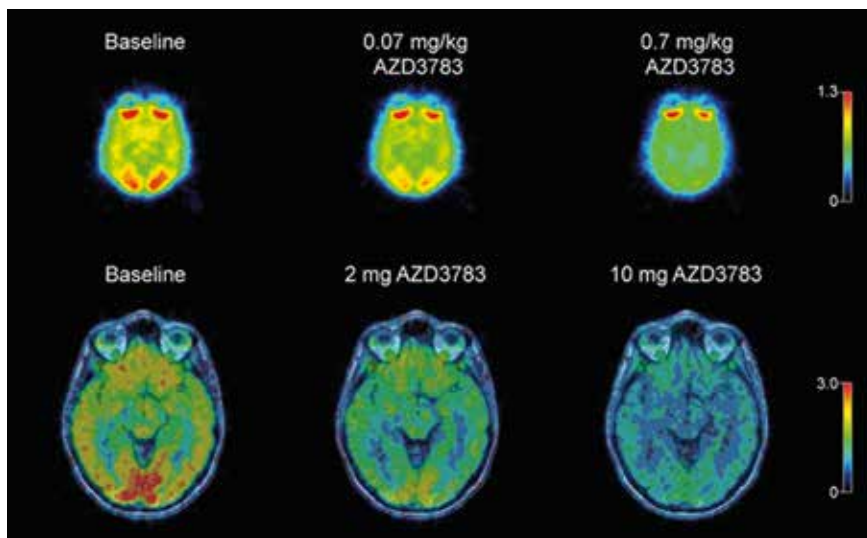
- I./II./III és egyre fontosabbak a IV. fázisú, azaz engedélyezés utáni vizsgálatok, utánkövetés, kockázatkezelési tervek (RMPs – Risk Management Plans)

tekben, szervekben. Párhuzamos plazmakoncentráció mérésekkel, illetve időben többszöri mérésekkel pontos képet kaphatunk a molekula koncentráció-idő függéséről a targethelyen, illetve a szöveti-plazma megoszlás arányáról, ami a későbbi dózismeghatározásban segít. Újabban a biológiai terápiában használatos monoklonális antitestek in vivo biodisztribúciós vizsgálataiban is eredményeket értek el a PET alkalmazásával, ami a biológiai terápiák számának ugrásszerű növekedésével igen fontos szerepet tölthet be [5].

2. Target kötődési vizsgálatok

A target interakciós vizsgálatoknál fontos, hogy legyen lehetőleg szoros kapcsolat a kötődés és a kívánt farmakológiai hatás között. Ilyen vizsgálatoknál amennyiben rendelkezünk a targethez célzottan kötődő radioliganddal, a jelöletlen kísérleti molekula adása után a célhelyen kompetitív módon kötődnek, és különböző dózisok alkalmazásával megbecsülhető a vizsgált molekula affinitása a targethez. Az 1. ábrán látható az 5-HT_{1B} receptor antagonistá AZD3783 vizsgálati szer kötődése különböző dózisokban emlősből (felső ábra), illetve humán vizsgálatban [6,7]. Ezek a vizsgálatok segítenek a kívánt gyógyszeradag meghatározásában, amennyiben az emlős és humán kötődési adatok közel állnak egymáshoz (transzlációs vizsgálatok). Ilyen esetben kevesebb humán vizsgálatra van szükség, ami természetesen nem elhanyagolható szempont a gyógyszer biztonságos és optimális fejlesztésében.

A vizsgálat továbbá fontos lehet olyan esetekben amikor a dózisfüggő toxicitás léphet fel. A 2. ábrán látható egy példa a kandidáns gyógyszerek esetén a kötődési vizsgálatok szerepére a megfelelő molekula kiválasztására [2]. Az ábrán látható két potenciális kísérleti molekula ugyanahhoz a receptorhoz kötődik és korábbi vizsgálatok alapján 80%-os kötődés szükséges a kívánt klinikai hatáshoz (vízszintes szaggatott vonal, továbbá az is kiderült korábbi tesztek alapján, hogy milyen plazma-



1. ábra. A szerotonin 5-HT_{1B} receptor dózisfüggő kötődése majomban (felső 3 kép) és humán vizsgálati alanyokban (alsó három kép) intravénás vizsgálati szer (AZD3783) után (MR és PET fúziós képek) [6,7].

Forrás: Varnäs K, Varrone A, Farde L. Modelling of PET data in CNS discovery and development. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* (2013) 40:267-279. With permission of Springer.

koncentráció esetén lép fel toxicitás (ezt a függőleges szaggatott vonalak jelzik). A vizsgálat alapján egyértelmű, hogy az „A” kandidáns molekula kötődési profilja a kedvezőbb, hiszen nagyobb terápiás ablakkal rendelkezik (szürke terület), azaz a toxikus plazmakoncentrációnál alacsonyabb szint esetén is elérhető a kívánt farmakológiai hatás, míg a „B” molekula esetén és a koncentráció-tartomány jóval szűkebb. Ez alapján az „A” kandidáns molekula fejlesztése folyik tovább.

3. Farmakodinámiás vizsgálatok PET segítségével

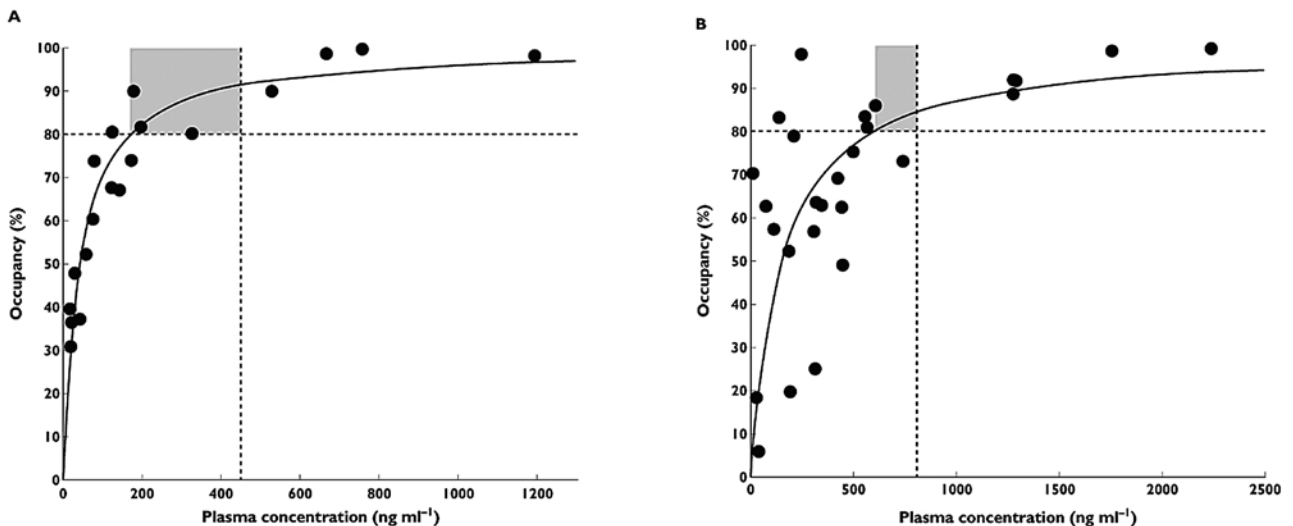
Ezekkel a vizsgálatokkal a gyógyszerek terápiás hatását lehet vizsgálni. A metabolikus ráta vizsgálata például [18F]-fluorodeoxyglükózzal (FDG) segíthet a neurodegeneratív betegségek progressziójának vizsgálatában gyógyszeres kezelés mellett, vagy tumoros betegségekben a metabolikus aktivitás csökkenése jelezheti a terápiás hatást. A tumor metabolikus aktivitásának kvalitatív meghatározása mutathatja az adott szer farmakodinámiás hatását [2,8].

A specifikus radiotracerok használata elősegítheti a betegségre specifikus markerek vizsgálatát. Ilyen tí-

pusú radiotracerok használhatóak például az Alzheimer betegségben, ahol a [11C]-PIB radioligand specifikusan az amiloid depositumokhoz kapcsolódik, amely a betegség egyik fő jellemzője és direkt kapcsolatban állhat a neurodegenerációval. Számos anti-amiloid antitest áll jelenleg is fejlesztés alatt, amely az agyi amiloid koncentrációt csökkentheti és amely mennyiségének vizsgálata PET segítségével jelezheti a terápia hatékonyságát [9,10]. Hasonló módon a Parkinson betegségben a dopamin rendszer aktivitása mérhető hossz- és keresztmetszeti vizsgálatokban PET segítségével [11].

A központi idegrendszeri megbetegedések és az különféle tumor-specifikus radioligand vizsgálatok mellett egyre több területen, mint például immunológiai, vagy gyulladásos betegségek vizsgálatában is egyre hasznosabbak lehetnek a PET vizsgálatok [2].

A gyógyszerfejlesztés késői fázisában végzett vizsgálatok segíthetnek a betegek osztályozásában a várható hatás szempontjából, amely korábbi diagnózist, pontosabb prognózist, illetve fenotípusok jobb karakterizálását és akár szubfenotípusok leírását segítheti elő.



2. ábra. A receptorkötődés (y-tengely, %) és a plazmakoncentráció (x-tengely ng/ml) kapcsolata két kandidáns gyógyszermolekula esetén különböző dózisoknál. Az „A” molekula esetén nagyobb a terápiás tartomány (szürke terület), így biztonságosabb az alkalmazása, és a további fejlesztésre alkalmas [8].

Forrás: Matthews PM, Rabiner EA, Passchier J, Gunn RN. Positron emission tomography molecular imaging for drug development. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 73: 175-186. With permission of John Wiley and Sons

A hatékony és széleskörű alkalmazáshoz a megfelelő radioligandok használata szükséges, ezek fejlesztése külön kutatási irány a gyógyszerfejlesztési folyamatban. A radioligandokkal szemben elvárt magas specificitás és szelektivitás, továbbá a target hely eléréséhez szükséges lipofil tulajdonságok és a tracer farmakokinetikai jellemzői (plazma clearance, metabolizmus, plazmafehérje-kötődés) mind szükséges a hatékonyan felhasználható radioligandhoz. Ezen radiotracerok egyre nagyobb száma lehetővé teszi mind több gyógyszer minimál invazív in vivo vizsgálatát a gyógyszerfejlesztés különböző szakaszaiban.

Ezek alapján láthatjuk, hogy a PET vizsgálatok, habár elég szofisztikáltak és drágák, igen fontos adatokat szolgáltatnak egy-egy kandidáns gyógyszer fejlesztésében. A PET vizsgálat segíthet a korai kandidáns szelekcióban, a dózis meghatározásban, a terápiás hatás megítélésében és a betegcsoportok, szubfenotípusok meghatározásában. A PET vizsgálatok nem csak egy-egy gyógyszer fejlesztését szolgálhatják, hanem segíthetik a betegség patomechanizmusának megértését és újabb kandidáns gyógyszerek felfedezését is.

Irodalomjegyzék

- http://www.slideshare.net/rahul_pharma/drug-discovery-and-development-10698574. Elérés: 2016. szeptember 1.
- Matthews PM, Rabiner EA, Passchier J, Gunn RN. Positron emission tomography molecular imaging for drug development. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 73: 175-186.
- <https://www.bnl.gov/bnlweb/pubaf/pr/2002/bnlpr110502.htm>. Elérés: 2016. szeptember 1.
- Bergström M, Grahnén A, Långström B. Positron emission tomography microdosing: a new concept with application in tracer and early clinical drug development. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59:357-366.
- van Dongen GA, Vosjan MJ. Immuno-positron emission tomography: shedding light on clinical antibody therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2010; 25:375-385.
- Varnäs K, Varrone A, Farde L. Modeling of PET data in CNS drug discovery and development. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2013; 40:267-279.
- Varnäs K, Nyberg S, Karlsson P, Pierson ME, Kägedal M, Cselényi Z, McCarthy D, Xiao A, Zhang M, Halldin C, Farde L. Dose-dependent binding of AZD3783 to brain 5-HT_{1B} receptors in non-human primates and human subjects: a positron emission tomography study with [11C]AZ10419369. *Psychopharmacology (Berl).* 2011; 213:533-545.
- Wahl R, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 2101-2111.
- Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, Klunk WE, és mtsai. 11C-PIB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010; 9:363-372.
- Nordberg A, Carter SF, Rinne J, Drzezga A, Brooks DJ, Vandenberghe R, és mtsai. A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:104-114
- Varrone A, Halldin C. New developments of dopaminergic imaging in Parkinson's disease. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 56:68-82

Dr. Berecz Roland, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Pszichiátriai Klinika



MEGHÍVÓ

A Pozitron – Diagnosztika Központ

a Magyar Pszichofarmakológusok Társaságának partneri közreműködésével

A pszichiátria és a szomatikus orvoslás kapcsolatai

címmel tanfolyamot rendez, amelyre tisztelettel meghívja Önt és munkatársait

Helyszíne: **Pozitron-Diagnosztika Központ**, 1117 Budapest, Hunyadi J. út 9.

Időpont: 2016. november 11. péntek

PROGRAM

- 10:00 A PET működése és alkalmazási területei, **Dr. Lengyel Zsolt PhD, főorvos**
10:45 A PET szerepe a gyógyszerfejlesztésben, **Dr. Berecz Roland PhD**
11:30 A Cardio-CT helye a kardiológiai diagnosztikában, **Dr. Kerecsen Gábor PhD, főorvos**
12:15 PET és Cardio-CT helyszíni bemutatása, **Dr. Lengyel Zsolt PhD, Dr. Kerecsen Gábor PhD**
- 12:45 **Büfé ebéd**
- 13:15 Biomarkerek a diagnosztikai és terápiás folyamatokban, **Dr. Péter László PhD, főorvos**
13:45 A pszichiátriai és kardiológiai betegségek komorbiditása és közös rizikó faktorai
Dr. Sidó Zoltán PhD főorvos
14:30 Pszichofarmakológiai és kardiológiai komedikáció gyakorlati vonatkozásai
Dr. Kovács Gábor főorvos
15:15 **Diszkusszió**

A rendezvény akkreditálásra került: **14 kreditpont**

(célcsoport: belgyógyászat, háziorvostan, igazságügyi pszichiátria, kardiológia, radiológia)

A részvétel **50 fő** részére lehetséges, a jelentkezés sorrendjében. Jelentkezési határidő 2016. november 4.

Regisztrálás az OFTEX honlapon, kódszám: **SE-TK/2016.II/00121**

A tanfolyam ingyenes. Parkolást biztosítunk.

Pontosabb terápiához még pontosabb diagnózis kell

Dr. Pintér Tamást, a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Onkoradiológiai Osztályának osztályvezető főorvosát kérdeztük.

– Osztályvezető főorvos úr, milyen profillal működik onkológiai osztályuk?

– A Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Onkoradiológiai Osztálya Északnyugat-Dunántúl egyik meghatározó onkológiai centruma. Alapvetően Győr-Moson-Sopron megye betegeiért vagyunk felelősek, de Komárom-Esztergom megye nyugati részéről, sőt, Veszprém megyéből is jönnek hozzánk kezelésre. Elsődleges ellátási körzetünkben, Győr tágabb környezetében 600 ezer fő kezeléséért vagyunk felelősek. Havi 750-800 beteget látunk el, új betegeink száma évente eléri a 2000 főt. Osztályunk talán legnagyobb előnye, hogy a térség vezető kórházában helyezkedik el, és a társszakmák szakmai színvonala nagyon magas. Legyen szó gasztroenterológiáról, sebészetről, idegsebészetről, fej-nyak sebészetről, kardiológiáról, minden területen nagyon magas színvonalú a társszakmák jelenléte és a velük folytatott együttműködés. A laparoszkópiás onkológiai sebészettől a máj és pancreas sebészetig, valamennyi hasi sebészeti beavatkozáson át a mellkasi sebészetig, az ország egyik legjobb sebészeti ellátását nyújtja intézményünk. Minden társszakma rendelkezésre áll, és nem csupán jelen vannak, hanem nagyon szoros, baráti-kollegiális kapcsolatos ápolunk mindegyik osztállyal.

– Ön mióta dolgozik osztályvezetőként?

– 22 éve vezetem az osztályt. Azóta végzünk heti rendszerességgel, minden társszakmával onkológiai tárgyú megbeszéléseket, korábban önszerveződő alapon, az onkoteam-rendelet életbe lépése óta struktu-

ráltabb formában, az előírásoknak megfelelő adminisztratív háttérrel. A gyermek onkológiai és hematológiai eseteken kívül valamennyi daganatos lokalizáció kezelésével foglalkozunk. Bizonyos területeken, például a vesedaganatos betegek célzott terápiájában ugyan nem vagyunk felíró centrum, de a gondozásukat teljes mértékben törekszünk ellátni. Általában az onkológiai terápia teljes spektrumában nyújtunk szolgáltatást, amelynek meghatározó része sugárterápiás tevékenységünk is. 2015 nyarán újult meg sugárterápiás gépparkunk, két új lineáris gyorsítót helyeztünk üzembe. Ez a két gép teljesen azonos, ugyanolyan multileaf-kollimátor található rajta, ami lehetővé teszi, hogy az egyik gép esetleges üzemzavara esetén a másik gépre át tudjuk irányítani a betegeket.

– Milyen előrelépést jelentett az új gépek megjelenése?

– A korábbi gyorsítón nem volt multileaf-kollimátor, így nem tudtunk valódi 3D sugárterápiás kezeléseket végezni. Ezzel a fejlesztéssel az 1980-as évek sugárterápiás színvonaláról ugrottunk a 2015-ös csúcsszínvonalra, és rövid idő alatt kellett ellátásunkba integrálni a legújabb kezelési lehetőségeket. Ez persze nem volt egyszerű feladat, de hála fizikus kollégáinknak, elmondható, hogy ma a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórházban a legmodernebb sugárterápiás technikákat, például a dinamikus ívbesugárzást alkalmazzuk. Arra külön büszke vagyok, hogy a jóslatok szerint két év múlva jutottunk volna el az ívbesugárzó kezeléseikig, de fél év után elkezd-

tük a legmodernebb sugárterápiás kezelési formát, és azóta is dinamikusan nő az ilyen kezelésben részesülők száma. Természetesen osztályunkon a teljes sugárterápiás portfólió rendelkezésre áll, de a leglátványosabb eredményeket ezzel a sokkal pontosabb, dinamikus ívbesugárzási technikával tudjuk elérni.

– A pontosabb sugárterápia pontosabb diagnosztikát is igényel?

– A besugárzás-tervezésnél is egyre szélesebb körben alkalmazzuk a PET/CT-alapú besugárzási technikát. Kiváló partnerünk a Pozitron-Diagnosztika Központ, ahonnan – kérésünkre – tudják úgy végezni a vizsgálatokat, hogy a beteg pontos pozicionálásához szükséges eszközöket már a diagnosztika során is alkalmazzák. Így a PET/CT-képanyag tökéletesen fuzionálható saját, 80 cm gantry átmérőjű, 16 szeletes tervező CT-berendezésünk képanyagával. Ezért van óriási jelentősége annak, hogy a képalkotó diagnosztika lépést tudott tartani a sugárterápia fejlődésével.

– Mennyire veszik igénybe a PET/CT-diagnosztikát a dunántúli régióban?

– A statisztikák szerint a nyugat-dunántúli régióban a PET/CT-diagnosztika aránya az egyik legalacsonyabb volt az országban, elsősorban azért, mert minden kolléga jól megfontolta, hogy milyen indikációban alkalmazza a vizsgálatokat, és a 2008 óta érvényes indikációs kör sem tűnik ma már túl szélesnek. A PET/CT Bizottság jellemzően jóváhagyta a kéréseket, hiszen szinte kizárólag valós szakmai indokkal érkeztek a vizsgálatkérések. A beutalók alapján feles-

leges PET/CT-vizsgálatokkal nagyon ritkán találkozunk, ráadásul szinte minden esetben olyan tempóval készültek el a PET/CT-vizsgálatok, hogy azt Nyugat-Európában sem lehetne szégyellni.

minőségi módon történő elvégzéséhez. Diagnosztikában nem vagyunk szégyent, sugárterápiában a ma elérhető világszínvonal áll rendelkezésre. A legfejlettebb országokkal való összehasonlításban talán

több tízezer vizsgálattal emeljék a finanszírozott vizsgálatok számát, az országos lehetőségek nagyjából lefedik az igényeket. Néhány területen, a nemzetközi evidenciák alapján, szükség lenne változtatásra. Például, ismeretlen eredetű metasztázisok primer tumorkeresésére ma nem lehet PET/CT-vizsgálatot kérni. Pedig sokkal olcsóbb lenne az ellátórendszer számára a pontos diagnózis. De hasonló a helyzet a petefészekrákok vagy GIST esetén. Ezen a területen országosan változtatni kellene, és szükség volna indikációbővítésre, ráadásul az ehhez szükséges szakmai irányelvek rendelkezésre állnak.

– Egy komplex ellátást nyújtó, integrált onkoradiológiai osztály olajozott rendszerében hogyan funkcionál egy külső PET/CT-szolgáltató?

– Nagyon jók a tapasztalataink, kiváló a kapcsolatunk a PET/CT-központokkal. Annyira, hogy régebben, amikor még nem volt saját tervező CT-berendezésünk, sok esetben könnyebben tudtuk elérni a PET/CT-t, mint egy sima CT-vizsgálatot. Az MR-vizsgálattal ma is hasonló a helyzet. Mivel a városban gyenge lábakon áll az MR-diagnosztika, a PET/CT-vizsgálat sok esetben gyorsabban elkészül. Lengyel Zsolttal és csapatával kiváló az együttműködés, többször jártak nálunk megbeszélésen és tartottak előadást, de betegeink diagnosztikája kapcsán napi telefonos kapcsolatban állunk. Óriási tapasztalatuk sokat segít a fals pozitív és fals negatív esetek pontos azonosításában. Hiszen a PET/CT-diagnosztikában nem csak az a fontos, hogy elvégezzék a vizsgálatot, hogy jó minőségű legyen a PET/CT, hanem talán még fontosabb, hogy az onkológiai problémának megfelelő diagnosztikai időablakban történjen ez. A mi feladatunk nemcsak az, hogy a PET/CT-diagnosztikát indikáljuk, hanem hogy az adott terápiának megfelelő időpontban történjen a vizsgálat. Ezért van szükség szoros együttműködésre a Pozitronnal – mert van, amikor tudjuk, hogy türelmesnek kell lenni.



Dr. Pintér Tamás

– A nyugat-dunántúli onkológiai ellátásban hol tapasztalható eltérés Nyugat-Európához képest?

– Osztályunk óriási előnye, hogy egy helyen, a legtöbb esetben azonos onkológus szakorvos viszi végig a beteg kezelését. A kemoterápia, kemo-radioterápia és sugárterápia házon belüli megszervezése rutinszerű és gyors. Szakember-ellátottságunk relatíve jó. Kilenc onkológus szakorvos és egy rezidens dolgozik az osztályon, a csapat megfelelő méretű és színvonalú a feladatok

a legújabb, célzott terápiák elérőségében van különbség. Minden attól függ, melyik országhoz viszonyítunk, de az kijelenthető, hogy a győri onkoradiológiai osztály az európai átlagot hozza.

– A PET/CT-diagnosztikában mennyire kötik meg a kezüket a ma már elavultnak tekinthető vizsgálati indikációs kör?

– Mindenképpen jó lenne fejleszteni az érvényben lévő indikációs listát. Ma már nincs szükség arra, hogy

A SUV vajon mi?

A SUV rövidítés hallatán férfi olvasóink többségének a „sport utility vehicle” ugorhat be egy kellemes kép társaságában egy nagy és erős autóról. Azonban a nukleáris medicinában a SUV-ot a „standardized uptake value” rövidítésére használják, ami a testben eloszló radiofarmakon lokális felhalmozódásának szemikvantitatív jellemzésére használható mérőszám.

Mivel egyfajta mérésről van szó, fontos, hogy a SUV-ot csak olyan nukleáris medicinai módszernél lehet értelmezni, ahol a radiofarmakon-koncentráció mérése a testben többé-kevésbé pontos, azaz legalább is szöveti gyengítés-korrekción történt a képrekonstrukció során. Így tehát nem beszélhetünk egy halmozó pajzsmirigygöb SUV-járól vagy egy csontmetasztázis SUV-járól, amennyiben a leképezés gamma-kamerával vagy SPECT-el történt és nem alkalmaztunk olyan módszert, ami a testben történő sugár-gyengülésről legalább közelítő információt szolgáltat. Márpedig a mai gyakorlatban ilyen szinte soha nem történik pajzsmirigy-, vagy csontszcintigráfiánál, ezért nem is tartalmaz mást a lelet, csak egy általában háromfokozatú vizuális skálán való megítélését az adott struktúrában kialakult radiofarmakon-halmozásnak, nevezetesen, hogy minimális, mérsékelt vagy intenzív ott a halmozás.

Felmerül a kérdés, hogy egyáltalán miért akarhatjuk az izotópdiagnosztikai vizsgálatok során az egyes szövetekben, léziókban kialakuló radiofarmakon-halmozást mennyiségileg is jellemezni. Nyilvánvalóan szerepel az okok között, hogy amennyiben ismerjük a radiofarmakon-halmozás hátterében álló folyamatot, akkor a halmozódás mértéke informál a zajló biokémiai folyamat intenzitásáról. A PET-ből vett példával élve az FDG-halmozódása általában tumorokban arányos a glükolízis intenzitásával, ezen keresztül fordított arányban áll a tumor differenciáltsági foká-

val és oxigenizáltságával. Az FDG-halmozás mértéke ezekből következően prognosztikai értékkel bír.

Jellemzően eltérő a benignus és malignus tumorok FDG-halmozása, de fontos mindig szem előtt tartanunk, hogy az FDG nem tumorspecifikus nyomjelző. A benignus (elsősorban gyulladásos) folyamatokban is halmozódhat, akár nagymértékben (pl. granulómák), és egyes rosszindulatú daganatok is lehetnek gyengén-, vagy egyáltalán nem FDG-felvevők, ha sajátos biokémiájuk (pl. vese-, vagy máj-karcinómák) vagy mikrostruktúrájuk (pl. bronchioloalveoláris rákokban a sok levegő vagy mucinosis rákokban a sok intra- és extracelluláris nyák) ezt eredményezi. Az FDG-felvétel kvantálásának igénye leginkább azonban a különböző daganattellenes kezelésekre adott válasz mérésére vezethető vissza. Mivel a PET technika lehetővé teszi a beadott nyomjelző szöveti koncentrációjának abszolút skálán történő teljesen pontos mérését is, így a kezdeti időkben ennek meghatározását tartották kívánatosnak. Azonban hamar kiderült, hogy az abszolút koncentrációk (aktivitás/térfogat – kBq/ml) nem praktikusak a gyakorlatban, mivel rengeteg körülmény befolyásolja egy adott beteg, adott vizsgálata során a tumorban kialakuló FDG-koncentrációt, első körben mindjárt a beadott aktivitás és a beteg súlya. A biokémiai folyamat méréséhez és abból abszolút skálán ábrázolható kvantitatív paraméter alkotásához (pl. FDG esetén ilyen lehet a glükóz metabolikus ráta = „mg átalakult cukor”/”g

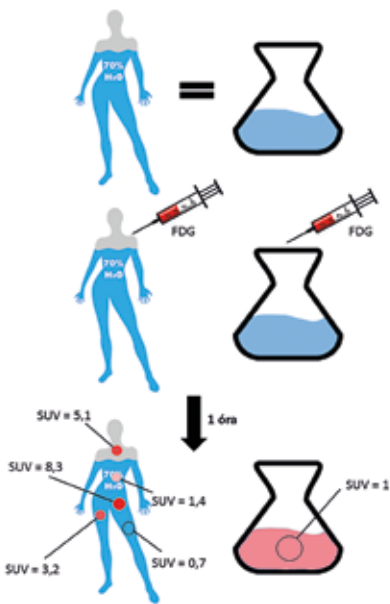
szövet”) sajnos időigényes dinamikus mérési eljárás szükséges és ez nem is végezhető egésztest leképezésként. Továbbá a számításokhoz a pontos bemeneti (arteriás vér) radiofarmakon-koncentráció időbeliségét is ismerünk kellene, ami arteriás sorozatos vérvételezést igényel.

Nem csoda, hogy ez nem tudott a napi rutin diagnosztikában teret nyerni. Azonban a klinikusok számára valamilyen egyszerűen meghatározható, legalább szemikvantitatív, az egymást követő vizsgálatok során összevethető, a tumor és az áttétek FDG-halmozását numerikusan jellemző paraméterre volt szükség. Ebből az igényből született meg a SUV, ami a szöveti radiofarmakon-koncentráció normálását jelenti az elméleti átlagos radiofarmakon-koncentrációra, ami az egész testben kialakulna, ha a radiofarmakon teljesen egyenletesen oszlana el (mint egy kancsó vízben). A SUV meghatározásának legáltalánosabban használt képlete ezek szerint:

$$SUV_{\text{testtömeg}} = \frac{\text{koncentráció}_{\text{szövet}} \left[\frac{\text{kBq}}{\text{ml}} \right]}{\text{beadott aktivitás} [\text{MBq}] / \text{testtömeg} [\text{kg}]}$$

A SUV tehát csak egy dimenzió nélküli viszonyszám, ami megmutatja, hogy az adott szövetben, térrészben, tumorban vagy csak egy kiválasztott voxelben (elemi képelem) a kialakult radiofarmakon-koncentráció hányszorosa az egyenletes eloszláshoz tartozó koncentrációnak. Ezt szemlélteti az 1. ábra.

Sajnos bár így a SUV egyszerűen számolható, de még mindig nagyon



1. ábra

sok körülmény befolyásolja az adott beteg adott léziójában adott időpontban számolható SUV-ot, ugyanúgy, mint az abszolút radiofarmakonkoncentrációt. A befolyással bíró tényezőket három nagy csoportra bonthatjuk: technikai faktorok, fizikai faktorok és biológiai faktorok. Mindezek együttesen befolyásolják az egyes léziókban kialakuló SUV-ot és a hatásuk összegezve akár $\pm 300\%$ -al is módosíthatja a konkrét számértéket. Az 1. táblázatban feltüntettük az egyes legfontosabb tényezőket és azok lehetséges hatását a SUV alakulására.

Fentiek alapján látható, hogy amennyiben nem fektetünk elég nagy hangsúlyt arra, hogy a felsorolt paraméterek közül minél többet standardizáljunk, akkor a SUV értékek igen kevés hasznos információt hordozhatnak. Nem véletlen, hogy egy időben a rövidítést egyesek inkább „Silly Useless Value”-nak oldották fel szakmai körökben.

A SUV-ok megbízhatósága iránti igényre legfőképpen a PET-vizsgálatokat is magukba foglaló multicentrikus klinikai vizsgálatok világítottak rá, hiszen a különböző vizsgálóhelyeken végzett PET-leképezésekből származó SUV-ok csak abban az esetben vonhatók ösz-

sze csoportok szerint, ha az eltérés az egyes vizsgálóhelyek között nem haladja meg a $\pm 5\%$ -ot. A standardizálás magában foglalja a betegelőkészítés, injektálás, leképezés, képrekonstrukció és SUV-számolás minden lépését és Európában először az „FDG PET and PET/CT: EANM Procedure Guidelines for Tumour PET Imaging: version 1.0” című közleményben került ismertetésre (Eur J Nucl Med Mol Imag., 2010). A közlemény alapján Európában az European Association of Nuclear Medicine (EANM) spin-off cégen keresztül olyan programot indított 2010 júliusában (EARL – earl.eanm.org) amelyhez csatlakozó PET-vizsgálóhelyek minősítést szerezhetnek, illetve PET-készülékeiket is minősíthetjük abból a szempontból, hogy a SUV meghatározás kellően standardizált módon folyik. Az irányelv 2.0-ás átdolgozott verziója 2015-ben jelent meg. Hasonlóan Európához az Egyesült Államokban is létrehoztak egy azonos célú programot az American College of Radiology égisze alatt.

Klinikusként tehát fontos tudnunk, hogy a SUV-ok nem hasonlóak a CT-diagnosztikában már megszokott Hounsfield Unit (HU) értékekhez, melyek jól kalibrált készülék esetén a világ minden CT-jében azonosak, és egy-egy szervre, szövetre jól meghatározott értéktartományba esnek, hanem sokkal inkább csak pillanatnyilag jellemzik az adott elváltozást és egy vizsgálaton

belül lehet velük jellemezni a különböző szövetek vagy léziók relatív halmozását. Már ugyanazon beteg követő vizsgálata során is nehéz biztosítani, hogy adott lézió SUV-jának változását ne befolyásolják tőle független hatások és csak a benne történő biológiai változásokat tükrözze. Amennyiben fel kívánják használni a SUV-okat a betegség követésében, a terápiás hatás lemerésében, mindenképpen csak EARL akkreditációval rendelkező PET-kamerából származó értékekre támaszkodjanak és legyenek tekintettel a méretváltozással óhatatlanul együttjáró mérési torzulásra a PET-kamerák fizikai felbontóképességéhez közel. Ez azt jelenti, hogy fantommérések alapján egy 37 mm átmérőjű gömbtérfogóban a maximális képelem SUV-ja a valódi aktivitás-koncentrációnak még 98%-át tükrözi, addig ugyanezen érték egy 10 mm átmérőjű gömbtérfogatra már csak 38%.

Másik fontos tanulság, hogy a SUV önmagában csak egy viszonyszám, amit jelentősen torzíthatnak a vizsgálat paraméterei, így abszolút SUV-skálában való gondolkodástól óva intenénk bárkit. Tipikusan ilyen „városi legenda” hogy a SUV-ra nézve léteznek abszolút küszöbök, amik alapján különböző folyamatok (benignus – malignus vagy gyulladás – tumor) elkülöníthetők, ennek semmilyen tudományos alapja nincs.

Technikai tényezők

A PET-kamera és a páciens dózisok mérésére használt dóziskalibrátor összehangolása	10%
A fecskendőben maradó aktivitás	5%
A beadóban és a kameránál használt órák eltérése	10%
A beadás tervezett és valós ideje közötti különbség	10%
Az injektálás minősége (paravasatio)	50%

Fizikai tényezők

Az adatgyűjtés módja	15%
A képrekonstrukció módja, paraméterei	30%
A CT-hez használt kontrasztanyagok	15%
A ROI-k, VOI-k definiálása	50%

Biológiai tényezők

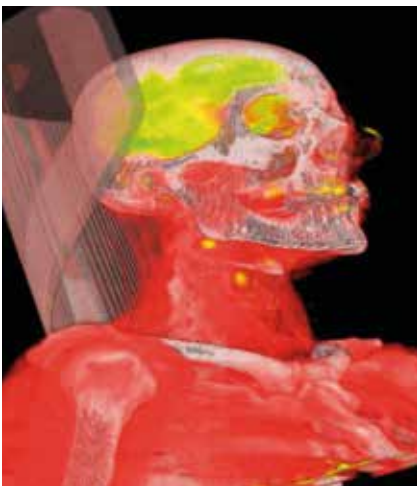
A beadás és leképezés közötti időtartam	15%
A beteg elmozdulása, légzés	30%
Vércukorszint	15%
Veseműködés	40%

1. táblázat

Kitekintő

Három hónapos PET/CT segít az oropharyngeális daganatok (OPC) nyomon követésében

A három hónap után megismételt PET/CT-vizsgálat sokat segít az elsősorban HPV-fertőzés által okozott oropharyngeális daganatok (OPC) kiújulásának megítélésében és a sugárterápiával kezelt páciensek általános túlélésének megíté-



lésében – hangzott el az American Society for Radiation Oncology (ASTRO) multidiszciplináris fej-nyaki daganati szimpóziumán, az arizonai Scottsdale-ben. A tampaiai H. Lee Moffitt Cancer Center kutatói kimutatták, hogy a sugárterápia után három hónappal elvégzett, kombinált képalkotó és fizikális vizsgálat 92%-ban kimutatta a daganatos kiújulást a tumor eredeti helyén. A vizsgálat az esetek 71%-ában jelezte helyesen a daganat szóródását távoli szervekbe és hozzájárult a páciensek 91%-ánál dokumentált 3 éves túléléshez.

A tanulmányt szerző dr. Jessica Frakes szerint „amikor a három hónapos PET/CT-vizsgálat negatív, a kiújulás esélye szignifikánsan alacsonyabb, és az általános túlélés magasabb. Mire a sugárterápia által okozott gyulladások elmúlnak, és így nem kapunk fals pozitív ered-

ményt, megítélhető, hogy a tumor hogyan reagált a kezelésre. Tanulmányunkból egyértelműen kiderül – idézi az amerikai AuntMinnie radiológiai portál –, hogy nagy biztonsággal mondhatjuk azoknak a betegeknek, akiknél a három hónapos PET/CT-vizsgálat negatív, hogy elegendő a fizikális vizsgálat, természetesen úgy, ha folyamatos figyel szervezetre ezt követően is. Ezeknél a betegeknél később nem feltétlenül van szükség rutinszerű képalkotó vizsgálatra a daganat kiújulásának megítéléséhez.”

Forrás: AuntMinnie

Két kemoterápiás ciklus utáni PET/CT-vizsgálat segíti a Hodgkin-kór kezelését

Az előrehaladott Hodgkin-kóros betegeknél elvégzett két intenzív kemoterápiás ciklus utáni PET/CT-vizsgálat hatékony eszköz a kíméletesebb terápiás út lehetőségének azonosításához. A dijoni Hôpital Le Bocage kórház kutatói által elvégzett vizsgálatok szerint a kemoterápiás kezelésre már az első vagy második ciklusban reagáló betegek esetében nem feltétlenül szükséges azonos kezelést folytatni, mint koráb-



ban. A kutatók által „válasz-adaptált stratégiának” nevezett módszer alapján, amelyet 782 Hodgkin-kóros betegen vizsgáltak, a magas kockázatú betegeket különböző csoportokba osztották, és akiknél a második ciklus utáni PET/CT-vizsgálat negatív volt, átállították a szervezetet kevésbé terhelő kemoterápiás kezelésre.

Az összehasonlító vizsgálat eredményeként egyértelművé vált, hogy akiknél a negatív PET/CT-vizsgálat hatására módosították a terápiát, sokkal magasabb arányú túlélést tapasztaltak, mint azoknál a betegeknél, akiknél a daganat megmaradását mutatta ki a terápia közben végzett PET/CT-vizsgálat.

A stratégia hasznos – vélték a kutatók –, hiszen a kemoterápiás gyógyszer dózisének első két ciklusa utáni PET-eredmények alapján történő csökkentése, esetleg a gyógyszer változtatása hozzásegítheti a Hodgkin-kóros betegeket az állapotukra szabott, szervezetüket kevésbé terhelő terápiához.

Forrás: Clinical Oncology

Újfejta képalkotó vizsgálatok kutatják fel a megmaradó ráksejteket

A fej-nyaki daganatos betegeknek a jövőben nem kell alávetniük magukat a terápiát követő sebészeti beavatkozásnak, hogy az esetlegesen megmaradó ráksejteket eltávolítsák – mutatták ki a brit Birmingham and Warwick egyetemek kutatói. Egy innovatív, diagnosztikus módszer segít meghatározni a nyaki disszekció iránti igényt és annak pontos helyét.

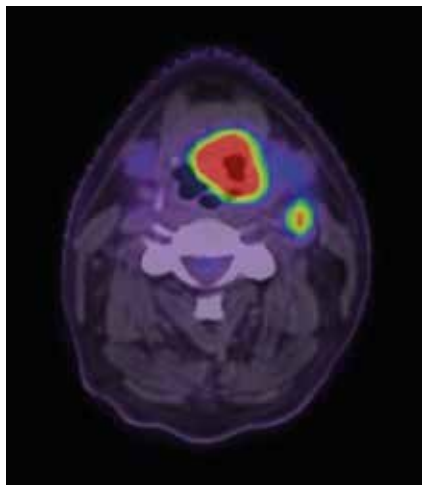
A New England Journal of Medicine folyóiratban publikált tanulmány PET/CT-vizsgálatot alkalmazott a kemoradioterápiás kezelés után megmaradó daganatos sejt-csoportok azonosítására. A korábbi terápiás irányelvek szerint minden fej-nyaki daganatos betegnél el kellett végezni a közel három órás időtartamú nyaki disszekciós műtétet,

majd akár egy hétig lábadozni, mert eddig nem volt megbízható módszer a megmaradó ráksejtek azonosítására.

A PET/CT-diagnosztika alkalmazásával nem szükséges rutinszerűen végezni a nyaki disszekciós műtétet, és a betegek azon 20%-ánál, akiknél még megmaradtak daganatos érintett nyirokcsomók, a műtét során sokkal pontosabban lehet célozni a daganatos területekre.

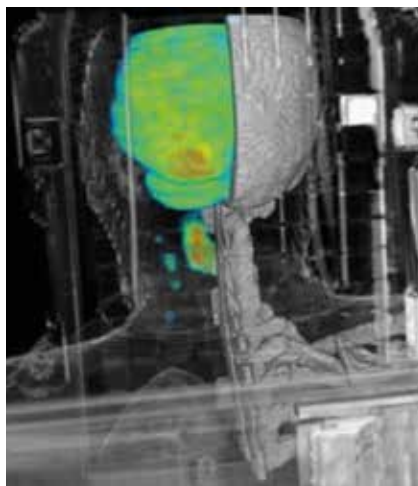
A kutatás egyik vezetője, Hisham Mehanna professzor szerint „a kezelés után a megmaradó daganatos sejtekkel eddig bújócskát játszottunk. Kutatásunk alapján PET/CT-vizsgálattal levadászhatjuk, megtalálhatjuk és hatékonyan eltüntethetjük őket.”

A klinikai vizsgálatot 37 brit központban, 564 betegen végezték 2007 és 2012 között. Egyik felüknel PET/CT-vizsgálat alapján döntöttek, másik felüknel a hagyományos terápiás módszertant alkalmazták. A PET/CT-vizsgálat alapján a csoport csupán 19%-ában (54/282) kellett nyaki disszekciós műtétet alkalmazni, míg a két csoport túlélési, életmi-



nőségi és egyéb adatai hasonlóak maradtak.

George Freedman, brit egészségügyi miniszter szerint „a klinikai vizsgálat eredményei alapján nagymértékben javítható a fej-nyaki daganatos betegek életminősége, mert nem kell keresztül menniük



egy nagyon stresszes orvosi beavatkozáson. Azért költünk évente egy-milliárd fontot egészségügyi kutatásra, hogy olyan áttöréseket érjünk el, amelyek növelik a betegbiztonságot és az NHS-t megóvják a szükségtelen kezelési költségektől.”

Forrás: medicalexpress.com

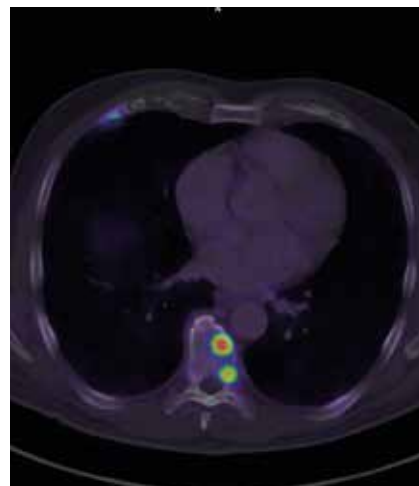
Előrehaladott prosztatarák kimenetelének előrejelzése NaF-PET/CT-vel

A Journal of Nuclear Medicine júniusi számában közölt tanulmány szerint a nátrium-fluoriddal (Na-F-18) elvégzett PET/CT-vizsgálat pontosan azonosítja az előrehaladott prosztata tumoros betegek csontmetasztázisait, és a betegség alatt rendszeresen elvégzett ellenőrző PET/CT-vizsgálatok tisztán korrelálnak a klinikai eredményekkel és a betegek túlélési idejével.

Az amerikai „Centers for Disease Control and Prevention” legfrissebb elérhető adatai szerint 2012-ben 177.489 amerikai férfinél diagnosztizáltak prosztatarákot, és 27.244 amerikai férfi halt meg a betegség következményeként. A National Cancer Institute főorvosa, Andrea B. Apolo szerint „tudomásunk szerint ez az első tanulmány, amely egy éven át nyomon követi a prosztatarákos betegek NaF PET/CT-vizsgálatait, és kimutatja, hogy a vizsgálatok eredményei a páciens túlélési idejével korrelációt mutatnak. A tanulmány eredményei alátámasztják az előrehaladott prosztatarákos betegek NaF-PET/CT-viz-

gálatának alkalmazását a klinikai gyakorlatban.”

A tanulmányban 60 prosztatarákos beteget vizsgáltak, közöttük 30 fő hagyományos képalkotással felismert csontmetasztázissal bírt, 30 főnél pedig nem volt ismert csontmetasztázis. Az egy éves vizsgálatban a vizsgálat elején, a 6. hónapban és a 12. hónapban végeztek NaF-PET/CT-t. A SUV-értékek változása és a léziók száma korrelált a PSA-szint változásával, a klinikai lelettel és az általános túléléssel. A SUV-érték magasabb változása szintén korrelált a PSA-szint magasabb változásával.



A vizsgálat során 35 beteg esetében rendelkezésre álltak a csontszcintigráfia eredményei, amelyből a szerzők megállapították, hogy az NaF-PET/CT több csontmetasztázist azonosít és a magas kockázatú betegeknél az új csontmetasztázisok felismerési lehetőségeit növeli.

A tanulmány jegyző Apolo szerint „az NaF-PET/CT hasznos képalkotó modalitás lehet a magas csontmetasztázis kockázatú betegek diagnózisában, prognózisában és nyomon követésében, és alátámasztja az NaF-PET/CT módszer megbízhatóságát, a prosztatarákhoz és más daganatokhoz kapcsolódó csont-képzőeszközé váló továbbfejlesztését.”

Forrás: sciencedaily.net

DEXCOM

G4[®]

PLATINUM

A LEGKORSZERŰBB ESZKÖZ A CUKORBETEG GONDOZÁSBAN!

Folyamatos, valós idejű vércukorellenőrző rendszer

24 órás
felügyelet

személyre szabott
riasztások



megelőzhető a rosszullét és
a szövődmény kialakulása

nincs szűrés,
nincs fájdalom

Már
gyermekeknek
is elérhető
2 éves kortól.

KIPRÓBÁLNÁ HOGYAN MŰKÖDIK?

Bérelje ki egy hétre!

**Különleges akciónk keretében, az eszköz megvásárlása esetén
a bérleti díjat elengedjük!**

További információkért, hívja a +36 70 414 9747-es számot,
vagy keresse fel weboldalunkat: www.vercukormonitor.hu

A terméket keresse az alábbi helyeken!

Endo-Kapszula Kft
8000 Székesfehérvár, Budai út 316.
E-mail: recepicio@endo-kapszula.hu
Tel.: +36 22 788 365
Web: www.diabetologia-szekesfehervar.hu/



ENDO-KAPSZULA
MAGÁNORVOSI CENTRUM



PET
POZITRON
DIAGNOSZTIKA KÖZPONT

Pozitron Diagnosztikai Központ
1117 Budapest, Hunyadi János út 9-11.
E-mail: info@pet.hu
Tel.: +36 1 505 8888
Web: www.pet.hu