

Dr. Papp István¹, Dr. Hollósy Ferenc¹

Színes molekulák a rák nyomában – Molekuláris képalkotás a klinikai onkológiában

Rövidítések:

AR: androgén receptor
ER: ösztrogén receptor
PET: pozitronemissziós tomográfia

Bevezetés

Wilhelm Konrad Röntgen 1895-ben fedezte fel az X-sugarakat (amelyért 1901-ben megkapta a Nobel-díjat), Henri Becquerel pedig 1896-ban értelmezte a radioaktivitást mint fizikai jelenséget. Így ez a két felfedezés forradalmi változást hozott az orvosi diagnosztikában és a kezeléseket egyaránt. Az első, radioaktív sugárzással kapcsolatos állatkísérleteket Hevesy György (George de Hevesy) végezte 1925-ben, de egy évre rá Herman Blumgart és Otto Jens már embereken is vizsgálta a radioaktív bizmut 214-es izotóp által kibocsátott sugárzás hatását. Az 1970-es évtizedben gyors fejlődésnek indultak az olyan anatómiai és funkcionális képalkotó eljárások, mint a CT, ultrahang, MRI és a PET. A molekuláris képalkotó módszerek már bizonyos genetikai változásokat és anyagcserezintű folyamatokat is képesek kimutatni. A molekuláris képalkotás alapját a radioaktív anyagok bevitelle jelentette. A pajzsmirigy jód (I^{133}) és a csontok (Ga^{67}), valamint a máj és a vese szcintigráfias ábrázolása volt az első gyakorlati alkalmazás, de hamar feltűntek a komplexebb radionuklidok is (pl. a I^{131} -metaiodobenzyl-guanidine [MIBG] és peptidok [I^{131} -pentetreotide, octreotide], amelyet az MRI-spektroszkópia kifejlesztése követett. Jelenleg a legelőrehaladottabb molekuláris képalkotó technika a pozitronemissziós tomográfia (PET) tartjuk, amely rövid felezési idejű ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F izotópokat alkalmaz. A fluor-dezoxiglükóz (FDG) bejut az élénk anyagcseréjű sejtekbe (az agyba, szívizomba, rosszindulatú daganatokba), és alkalmazzák a tüdő-, emlő-, vastagbélrák, melanoma, Hodgkin-kór diagnosztikájában,

áttétek keresésére is. A PET/CT olyan vizsgálmódszer, amelyben a két eljárással nyert képet „egybeépítik”. A PET segítségével ábrázolható, hogy mi történik egy 4 mm^3 -es térfogatban 30 másodperces időközönként, a CT pedig megmutatja, hogy pontosan hol található ez a térfogat.

Reménykeltőek az optikai (infra-vörös-közeli, NIR) és opto-akusztikus területeken végbevitt fejlesztések, de ezek az eljárások meglehetősen bonyolultak és nehézkesek. A klinikai onkológiában a PET-vizsgálat során a ^{18}F -jelzett glukóz-analóg 2'-fluor-2'-deoxyglucose (^{18}F -FDG) a leggyakrabban alkalmazott molekuláris radiotracer. A cél lényegében az, hogy biokémiai szinten tudjuk megjeleníteni – a jelátviteli utakat, az angiogenezist, a hypoxiát, a proliferációt, az apoptózist, a gyógyszerrezisztenciát, illetve a növekedési faktor (GF), vagy a hormonális (ER, AR) receptorstátuszt.

Emlőrák

Az emlőrák a leggyakrabban kóris-mézett női daganat, napjainkban a nők második leggyakoribb haláloka. A rosszindulatú emlődaganatok diagnosztikájában egyelőre a mam-mográfia a standard vizsgálóeljárás, bár az MRI érzékenyebbnek bizonyult a korai diagnosztikában. Molekuláris szintű ábrázolás tekintetében az MR-spektroszkópia (MRS), a dinamikus kontraszt-enhanced, DCE-MRI ^{18}F -FDG PET, ^{18}F -FLT PET, a gamma szcintigráfia ^{99m}Tc -Sestamibi és NIR-alapú fluorescens optikai megjelenítés jelenti ma a csúcstechnológiát. A különböző szöveti típusú emlődaganatok glukóz-felhasználása változó, ezért az ^{18}F -FDG PET, gamma scintí (^{99m}Tc -Sestamibi) nem alkalmas a korai diagnosztikára. A legmagasabb érzékenységet az eljárásnak a kontrasztanyag-MRI bizonyult, amellyel a daganatok hyperpermeabilis mikrovaskulaturáját is detektálni tudták.

Tüdőrák

A tüdőrák férfiakban és nőkben

egyenként a vezető daganatos halálokok közé tartozik. Jelenleg a ^{18}F -FDG PET/CT a leghatékonyabb non-invaszív diagnosztikai módszer a nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) kimutatására, de a hétköznapi gyakorlatban az olcsóbb, kontrasztanyag CT-t alkalmazzák, holott egyik eljárás sem hatékony a 8 mm -nél kisebb elváltozások megítélésében. Az FDG-PET segítségével lehetséges a biopszia célzása, mivel elkülöníthetőek a daganatos és a nekrotikus területek. A módszer segítséget adhat továbbá a tumor biológiai jellemzőinek felméréséhez, a stádiumbeosztáshoz, a prognózis megállapításához, a kezelési terv felállításához, illetve a terápiára adott válasz megítéléséhez. Az FDG-PET segítségével már az első kemoterápia eredményét is értékelni lehet („responderek vs. nonresponderek”). Emellett a klinikai vizsgálatban kipróbálásra kerülő új onkoterápiás szerek hatásának mérésére is alkalmas. A kissejtes tüdőrák (SCLC) sajnos igen rossz kórjóslatú daganat, itt leggyakrabban a terápiára adott válasz, illetve a tumor progressziójának megítélésében segíthet a PET-vizsgálat.

Vastagbélrák

A ^{18}F -FDG PET elsősorban a daganat kiterjedésének a megítélésére, illetve a terápiára adott válasz felmérésére alkalmas. Jól jelzi a helyi tumormaradványokat, vagy kiújulást, illetve a májmetasztázisokat egyaránt. Mivel a bélfalak felveszik a kontrasztanyagot – sajnos a mikrometasztázisok és a nyirokcsomók daganatos érintettsége nehezen ítéltető meg. Így az MRI maradt a leghatékonyabb képalkotó módszer a végbélrákok diagnosztikájában, az endoluminalis ultrahangvizsgálat (US) mellett.

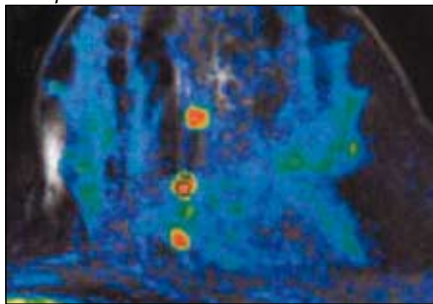
A vastagbélrák máj- és nyirokcsomóáttéteinek felmérése az SS-SE-EPI (unenhanced single-shot spin-echo planar imaging) MRI-módszer az egyik legpontosabb eljárás. Az intravénás SPIO-kontrasztanyagok tovább növelik a módszer szenzitivitását.

Dr. Papp István¹, Dr. Hollósy Ferenc¹

¹ PRG Kft,

1027 Budapest, Tölgyfa u. 24.

1. kép



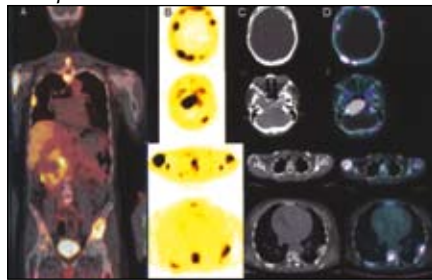
Kontrasztanyagfelvevő emlőkarcinoma szigeteken DCE-MRI felvételen

A tüdőtumorkhoz hasonlóan, a ¹⁸F-FDG PET alkalmas a vastagbél-rák, illetve májajttétek válaszkészségének (kemoszenzitivitásának) megítélésére is. A májmetasztázisok sugárterápiával szembeni érzékenységének, továbbá a krio-abláció, vagy a kemoembolizáció eredményének megítélése, esetleg tumorok gyulladáshoz való elkülönítése szintén lehetséges ezzel a módszerrel.

Prosztatarák

A férfiak egyik leggyakoribb daganata. Klinikai viselkedése változatos: bizonyos daganatok jó prognózisúak, míg mások kifejezetten agresszívok, áttéteket képeznek, igen magas morbiditást és mortalitást okozva. A szomatikus génmutációk egyre pontosabb feltérképezése hozzájárul a prognózis megállapításához és az egyénre szabott terápiás terv kialakításához. A szérumban prosztata-specifikus antigén monitorozása jelentősen hozzájárul a terápiás válasz felméréséhez, akár csak a rectalis ultrahangvizsgálat. Molekuláris ábrázolási célból a T2-súlyozott MRI használatos, akár csak a DCE-MRI. A ¹⁸F-FDG PET a korai prosztatarákban nem informatív, mert a kontrasztanyag nem dúsul a hormonérzékeny és alacsony glikolitikus aktivitású tumorszövetekben. A hólyag hamarabb megtelik kontrasztanyaggal, és „leárnýekolja” a prosztátát. A PET azonban felhasználható a kezelés hatékonyságának lemérésére, ugyanis a kezelésre jól reagáló tumorszövet lassabban veszi fel a kontrasztanyagot. Lényegében a molekuláris ábrázolások közé tartozik a csont- és nyirokcsomó-áttétek feltérképezése gammaszcintigráfiával (^{99m}Tc-MDP). A fluoro-dihidro-testosterone (FDHT), mint androgénanalóg – jól dúsul az

2. kép



PET-CT (A), PET (B), CT (C) felvételek egyesítése (D) egy paragan-liomas osteolyticus léziós betegen

androgénreceptorban (AR) gazdag szövetekben. A prosztata-specifikus antigén (PSMA) specifikus kötődésének ábrázolása, szintén ígéretes terület a diagnosztikában.

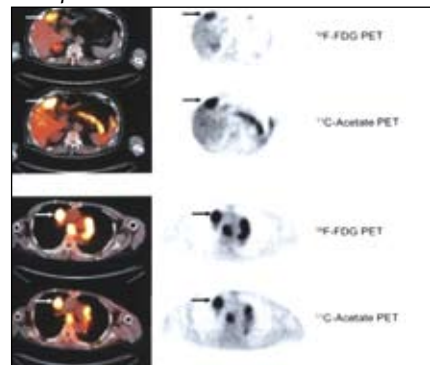
Lymphoma

Mind a Hodgkin-kórban, mind a non-Hodgkin lymphomában a kemoterápia és a sugárterápia alkalmazása a betegség stádiumától függ, ezért rendkívül fontos a betegség által érintett szervek (nodális és extranodális) érintettségének felmérése. A molekuláris szintű megjelenítésnek tehát rendkívüli jelentősége van: fizikális, laborvizsgálatok, CT, (vagy MRI, PET) és a csontvelőbiopszia képezi a stádiumbesorolás alapját. A ⁶⁷Gallium szcintigráfia hatékony lehet a lymphomák diagnosztikájában, de a ¹⁸F-FDG PET mindinkább átveszi a módszer helyét. A PET mind a kezdeti állapot felmérésére, mind a kezelések hatékonyságának a megítélésére alkalmas, holott a gyulladáshoz való elkülönítést nehezen lehet elkülöníteni a lymphoma által érintettektől. A lymphoma szöveti típusát is figyelembe kell venni, mert nem egyformán veszik fel a PET során alkalmazott kontrasztanyagot - follicularis lymphoma jól, míg a krónikus lymphociták leukémia gyengébben veszi fel; MALT szindrómában a belső szervek kevésbé, de a nyirokcsomók jobban dúsulnak. A kontrasztanyag CT és MRI, az MR-lymphographia (i.v. adott Fermoxtran-10, Sinerem), vagy a foszfor-31 – szintén alkalmazható új technikák.

Melanoma malignum

Több klinikai vizsgálat igazolta, hogy a ¹⁸F-FDG PET/CT kiválóan alkalmas a melanoma malignum

3. kép



Hepatocellularis karcinoma PET-kontrasztanyagokkal való ábrázolása

num (CMM) III-IV. stádiumának megítélésére, a mélyebb rétegek, a nyirokcsomók és a zsigeri szervek felmérésére. A módszer gyengesége, hogy a mikrometasztázisok nem ítélték meg pontosan. Gyulladásos lymphadenopathia esetén hamisan pozitív lelet adódhat. A melanoma diagnosztizálására ezért újabb kontrasztanyagokat tesztelnek, mint a ¹¹C-methionine, ¹⁸F-FLT, ¹¹C-L-thyronine, 6-(¹⁸F)-fluoro-L-dopa. Az MRI érzékenyebbnek bizonyult a melanoma agyi, csontrendszeri és májajttéteinek detektálásában, mint a CT. Egyedülálló, potenciális áttétek biopsziájának célzásában az MRI szintén rendkívül hatékony, s ez a módszer segítséget nyújthat a további sebészeti beavatkozások megtervezésében is.

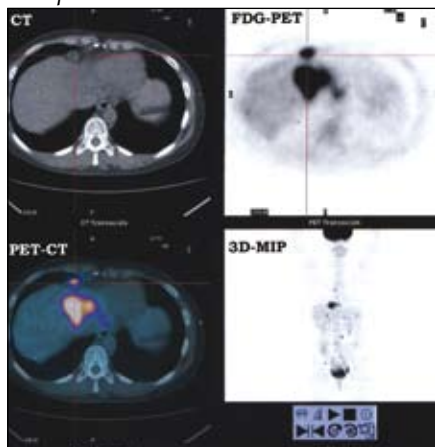
Fej-nyaki daganatok

Az ¹⁸F-FDG PET széles körben elfogadott diagnosztikai módszerré vált a fej-nyak laphámsejtes rákjainak (HNSCC) diagnosztikájában. Előrehaladott daganatok esetén a távoli metasztázisok is felismerhetők. Okkult nyirokcsomóáttétek megítélésére azonban nem javasolt. A lokoregionális kezelések hatékonyságának felmérésére, és a kiújulás kórismzésére azonban alkalmas.

Pajzsmirigyrák

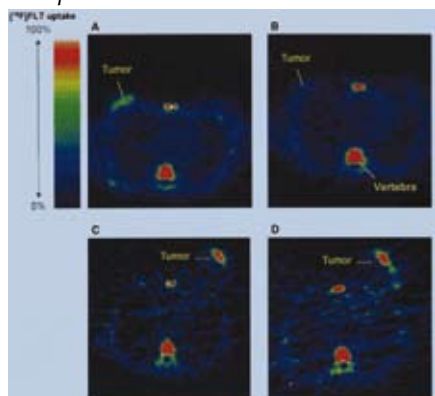
A rosszindulatú pajzsmirigy-daganatok diagnosztikájában a gammaszcintigráfia és a SPECT vizsgálat (¹³¹I és ¹²³I radiojód-izotópokkal) az alapvető eljárások, de időközben a PET is fontos szerepet kapott. A pajzsmirigyrák progressziója során dedifferenciálódás következik be, a nátrium-jodid symporter (NIS) expressziója csökken, és a radiojódot egyre

4. kép



CT, PET, PET-CT és 3D projekciója egy többszörös metasztázist adó petefészekráknak

6. kép



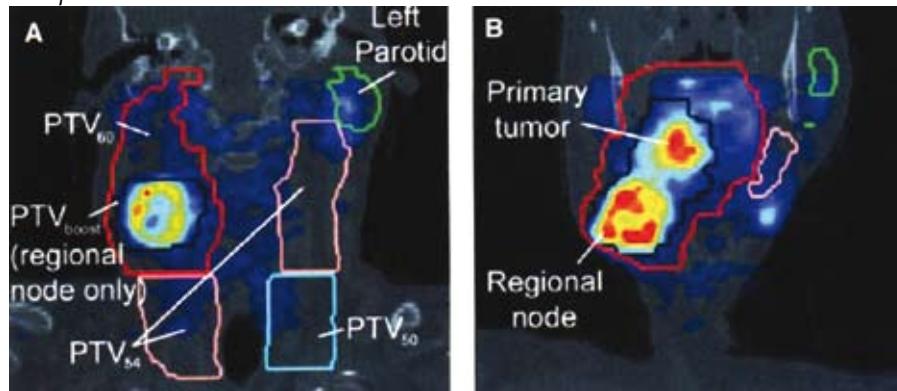
Chemoterápiára responder (A, C) és non-responder (B, D) emlőrák PET képe

kevésbé veszi fel a daganat szövete, míg a glikolitikus aktivitása nő és a ^{18}F -FDG-t egyre nagyobb mértékben veszi fel. A daganatkiújulást és az áttéteket a PET hatékonyan kimutatja, és ezzel a komplex kezelési tervet is befolyásolja.

Gastro-oesophagealis rákok

A stádium pontos megállapítása rendkívül fontos, mert ennek ismeretében dönthető el, hogy mely betegek műthetők. Az elsődleges gyomorrák kimutatásában az ^{18}F -FDG PET-nek kisebb a szerepe, de az előrehaladott állapotok, nyirokcsomó-áttétek felmérésében már lényegesen nagyobb jelentőségű. A vizsgálat tehát fontos a stádium megállapításában és ezzel együtt a kezelési terv felállításában. Amennyiben a PET-vizsgálat során disszeminált daganatot igazolnak, a sebészeti beavatkozás ellenjavallt, csak palliatív kezelési módszerek jönnek szóba.

5. kép



61-Cu-ATSM PET fej-nyak karcinóma nyirokcsomóáttétekkel

Hepatocellularis rák

A májrák stádiumának megállapítása kritikus fontosságú, mert ha a daganat csak a májra lokalizálódik, akkor agresszív locoregionalis beavatkozás ajánlott. Extrahepaticus szóródás esetében a májrák kórjólata azonban lényegesen rosszabb. A hármásfázisú CT és a kontrasztos MRI általánosan elfogadott módszerek, bár a távoli áttétek megítélésében a PET szerepe jelentősen erősödött.

Petefészekrák

Petefészekrák gyanúja esetén (pl. emelkedett CA125-szint, malignitásra gyanús ultrahangvizsgálati lelet) a ^{18}F -FDG PET/CT módszernek kezdetben szerepe lehet, de költséges volta miatt nem alkalmazzák. A citoreduktív műtét és/vagy kemoterápia utáni daganatkiújulás, illetve áttétek felismerésében azonban igen nagy segítséget adhat a vizsgálat.

Hererák

A 3 cm-nél nagyobb reziduális betegség kimutatásában, illetve a kemoterápia hatékonyságának megítélésében a PET-vizsgálatnak jelentős szerepe lehet. Gyulladások és szarkoidózis esetén azonban hamisan negatív leletet adhat. Összességében a PET nem kellően érzékeny eljárás a kezelés tervezéséhez.

Vesesejtes rák

A vese szöveteinek alacsony a glikolitikus aktivitása, ezért alacsony az ^{18}F -FDG csak kis fokban dúsul. Emellett a vizeletvezető rendszerben való dúsulása megnehezíti a lelet értelmezését. Ha a CT vagy MRI egy szolid képletet jelez

a vesében, a PET segíthet az elkülönítő diagnosztikában, és távoli keresésében is hatékonyabb, továbbá a kemoterápia hatékonysága is jól lemérhető ezzel a módszerrel. Más tracer-ek is léteznek, amelyeknek klinikai vizsgálata jelenleg folyik, mint a ^{11}C -jelzett acetát, vagy a ^{124}I -kötött G250 kíméra antitest.

Hólyagrák

Mivel a ^{18}F -FDG a vizeletrendszeren keresztül ürül, a PET leletének értékelése megnehezített. A nyirokcsomók érintettségének feltérképezésére, és távoli metasztázisok detektálására azonban alkalmazható a PET, hasonlóan a CT-hez és MRI-hez. A ^{11}C -cholin kevésbé ürül az urogenitális rendszeren keresztül, ezért alkalmasabb lehet a hólyagrák korai diagnózisára.

Méhnyakrák

A korai diagnosztikában kevésbé hasznos, de az ún. re-staging során (az elsődleges kezelést követően) és a metasztázisok detektálásában alkalmazható a PET, akárcsak a CT és MRI. A kiújulás felismerése, vagy 5 mm-nél nagyobb nyirokcsomók kórismézése további kezeléseket indokolhat. PET segítségével a teljes test áttekinthető, így pl. extra-pelvicus metasztázisok is felismerhetőek lehetnek.

Hasnyálmirigyrák

A CT az elsődlegesen használatos módszer, amely alapján a sebészeti beavatkozás javallata felállítható, de a kisméretű áttétek detektálására az MRI alkalmasabb. A PET funkcionális képet ad, kiegészítve a CT/MRI anatómiai ábrázolását. A PET-nek szerepe lehet a korai, még kisméretű hasnyál-

mirigyarákok detektálásában is. Távoli áttétek keresésében, vagy a sugárterápia hatékonyságának lemerésében szintén jelentős szereppel bír.

Neuroendokrin daganatok

A funkcionális képalkotásnak itt rendkívüli jelentősége van, ugyanis a PET módszerrel rendkívül kis daganatszisegek is detektálhatóak, kivéve az olyanokat, amelyek alacsony glikolitikus aktivitást mutatnak, és nem gyűjtik a ¹⁸F-FDG-t.

Összegzés

Az elmúlt évtizedekben a molekuláris és genetikai ismereteinket már *in vivo*, azaz a szervezet szintén igyekszünk felhasználni. A molekuláris-genetikai diagnosztikai módszerek egyértelműen bevo-

nultak a mindennapi gyakorlatba. Egy új diagnosztikai korszak kezdetén vagyunk, s az újabb eljárások jelentősen hozzájárulnak a tumorok korai felismeréséhez, illetve a kezelésekre hatékonyságának pontosabb lemeréséhez. Ezek a non-invazív módszerek sejtszintű célpontokhoz kötődnek, tehát a korábban a detektálás alsó határának tekintett, 2 cm-nél kisebb „anyagcserezsigeteket” is felfedik. A CT, és MR-vizsgálatok kombinálhatók a PET eljárással, egyesítve az anatómiai megjelenítést a funkcionálissal.

Irodalomjegyzék:

1. Holland-Frei (szerk.). *Cancer Medicine*, 8th edition, 2010.
2. Gelovani JG. *Molecular imaging in clinical oncology*. (Szerk. Holland-Frey, *Cancer Medicine*, 8.kiadás, 2010.)

3. Hennessy BT, Bast RC, Mills GB. *Molecular diagnostics in cancer*. (Szerk. Holland-Frey, *Cancer Medicine*, 8.kiadás, 2010.)
4. Robbins. *Basic Pathology*, 8th Edition. Saunders, 2007.
5. Papp I és mtsi. *A pettyesaraszólo lepkék visszatérnek*. *Praxis* 19 évf. 9. szám, 2010.
6. Papp I és mtsi. *A négyféle szövettani malignitás dinamikája*. *Praxis* 2011/5.
7. Papp I és mtsi. *Isten vagy valaki összenyomta a 2-es kromozómát, és a majomból ember lett?* *Hippocrates* 2010/2.
8. Papp I és mtsi. *Mutációk és a rák*. *Praxis* 2010/7-8.
9. Papp I és mtsi. *Utazás a vírusok kopynyája körül*. *Praxis* 2010/10.
10. Papp I és mtsi. *Állati elmék a génpitvarból*. *Praxis* 2011/1.
11. Papp I és mtsi. *Papillomavírusok a méhnyakrák körül*. *Praxis* 2011/9.

Papp Sebők István, az archetipikus tudatalatti festője

Papp Sebők István vagy másképpen Dr. Papp István klinikai kutatásokkal foglalkozó orvos – festőművész egyik alkotása, *Az üvöltő ember látható folyóiratunk* címdolgalán.

Papp István az orvosi egyetemmel párhuzamosan néhány évig a Moholy-Nagy László, majd a Dávid Iskolában folytatott képzőművészeti tanulmányokat. Első grafikai kiállítását Bécsben jelentette meg, ahol is egyik grafikájáért különdíjat kapott. Kölnben volt a Káin és Ábel testvérgyilkossággal kapcsolatos első önálló kiállítása. Ezt követték itthon és külföldön is a Káin Testamentuma, a LámeKh Testamentuma, majd a Szent Pál bácsikám megtérésének pillanatai képciklusok. Festészeti nagydíjat nyert a madeirai nemzetközi versenyen.

Jelenleg egy klinikai kutatásokkal foglalkozó cégnél dolgozik. A napi 10-12 óra munka után festészeti tanulmányokat folytat továbbra is a Dávid Iskolában. Úgy gondolja, hogy festészeti technikát a legnagyobbaktól lehet a mai napig is tanulni: Michelangelótól, Caravaggiótól, Tiepolótól, Rubenstől stb. Munkáiban visszanyúl a keresztény kultúrkör témáihoz, eddigi témáit elsősorban bibliai történetek ihlették. Az archetipikus tudatalatti festészeteként értelmezik munkásságát a művészettörténészek. A Káin és Ábel történetében az emberi lét kettőssége, a rossz és a jó együttese izgatja. Ma is testvérmépek között dúlnak hábo-

rúk, látjuk, hogy Káin és Ábel ma is ugyanúgy küzd, mint több ezer évvel ezelőtt és több ezer év óta folyamatosan. A bibliai történet tehát folytatódik, a tragédia az, hogy ma sem tudjuk levonni a tanulságokat. A LámeKh testamentuma képciklus folytatja a bűn ábrázolását, a káini örökséget jeleníti meg.

Régi szimbólumok jelennek meg a Szent Pál bácsikám megtérésnek pillanatai képciklus hatalmas olajfestményein is. A hangsúly a megtérésen van, a megtérés pillanatában összefolyik a múlt és a jövő, egy belső látomás jelenik meg a szemünk előtt, ezért találkozhatunk a képeken a régi szimbólumok (ló, drapéria, kerék, kötelek) mellett a mai korra jellemző eszközökkel (helikopter, gázálarc) is. Szent Pál transzcendens látomása szürrealista mozzanatok sorozata.

Jelenleg régi fotók átdolgozásával foglalkozik. Elsősorban néhány II. Világháborúban készült fotó ihlette meg az új kiállítás anyagát, amelynek címe „Képek a történelem és a tudatalatti legsötétebb tárnáiból” lesz. A kiállítás december 28-tól lesz látható a Kertész29 Galériában (Budapest, VII., Kertész u. 29.). Az orvos – festőművésszel készült beszélgetés honlapunk főoldalán lévő „Művészek az egészségügyben” menüpontban látható.

(www.hippocrateslap.hu)