

MIKOR VÁLTHATJA KI A SZÉRUM TARC ÉRTÉK A PET/CT VIZSGÁLATOT KLASSZIKUS HODGKIN-LYMPHOMÁBAN?



**Kapuvári Bence¹, Kovács Judit¹, Molnár Zsuzsanna², Schneider Tamás²,
Deák Margit Beáta², Szaleczky Erika², Király Péter Attila, Gálvölgyi Krisztián²,
Masszi András²**

*Országos Onkológiai Intézet (OOI), ¹Biokémiai Osztály és
²Hematológia és Lymphoma Osztály, Budapest*



XLIX. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam
Szeged, 2024. április 16-18.

A klasszikus Hodgkin lymphoma (kHL) klinikai sajátosságai

- A kHL a nyirokrendszer jellegzetes szöveti képpel járó daganatos megbetegedése, amely az összes limfoproliferatív betegség 15%-áért felelős, rendkívül jól gyógyítható (az esetek 75-80%-a).
- Mo incidencia: 3/100.000
- Fiatal felnőttkorban gyakori
- (Bimodális kor-megoszlás 20-40, 50-60).
- Azonban a betegek ~15 %-a refrakter/relapszusos betegségben szenved. A kHL diagnózisa szövetszövetmintavételen és szövettanon alapul, a betegség aktivitását pedig sorozatos PET/CT-vizsgálatokkal követik nyomon.
- A remisszió fokának, a reagálás mértékének megítélése gyakran nehézkes (speciális szövettan: a daganatos sejt $\leq 1-5$ %-a az elváltozásban található összes sejtnak (Mint mazsolák a kalácsban.)).
- Az alul és túlkezelés veszélye nagy (az anatómiai változások lassan követik a biológiaiakat).
- Mindezek mellett rendelkezésre áll egy megbízható szérumbiomarker a „thymus- and activation-regulated chemokine” (TARC/CCL17) is, melynek meghatározása támogatja a kHL-ás betegek kezelését a diagnózis idején, a terápiás válasz monitorozásában, és a későbbi követési időszakban.

TARC (thymus and activation-regulated chemokine) sajátosságai

- A TARC (vagy CCL17) a csecsemőmirigy és aktiváció által szabályozott kemokin amelyet a klasszikus lymphomára jellemző Hodgkin- és Reed-Sternberg-sejtek nagymértékben expresszálnak, és a szérumba szekretálnak.
- 8 kDa tömegű polipeptid, melynek szerkezete 25-30 %-ban homológiát mutat más béta kemokinekkal.
- A JAK–STAT jelátviteli útvonalat aktiválja.
- **Fokozza a daganatos sejtek proliferációját és túlélését.**

Célkitűzések

- A szérum TARC tumormarker megbízhatóságának értékelése a betegek diagnosztizálása és kezelése során;
- valamint a koncentrációja változásának nyomon követése és összefüggése a terápia hatékonyságával.
- Öt kHL-s beteg esetismertetése során mutatjuk be a TARC értékek mérésének előnyeit és korlátait a PET/CT vizsgálatokkal szemben.
- **Válasz a kérdésre: MIKOR VÁLTHATJA KI A SZÉRUM TARC ÉRTÉK A PET/CT VIZSGÁLATOT KLASSZIKUS HODGKIN-LYMPHOMÁBAN?**

Beteganyag és módszerek

- Az OOI-ben 2008-óta végzünk szérum TARC szint meghatározást szövettanilag igazolt kHL-s betegeknél, humán TARC antigén ellen termelt antitestet tartalmazó ELISA kit alkalmazásával.
- A méréseket szilárd fázisú, nagy érzékenységű (érzékenység < 7 pg/mL) kvantitatív szendvics ELISA kit (Human CCL17/TARC Quantikine) alkalmazásával végeztük.
 - ❑ „Adaltis Personal LAB” teljesen automata készülék használatával kivitelezhetővé vált a paralel nélküli mérés, ezáltal jelentős a költségmegtakarítás.
 - ❑ Az adatok kiértékelésére az automata saját programját, a statisztikai elemzésekre pedig a MedCalc® Orvosi Statisztikai programot használtuk.
- A diagnózis felállítását követően, illetve a betegek követése során 3 havonta mérjük a szérum TARC koncentrációt 3 éven át, utána 6 havonta.

Az Országos Onkológiai Intézetben csak a 2008-2021 közötti időszakban 1515 szövettanilag igazolt kHL-s beteg szérum TARC szint meghatározását végeztük el. 241 betegnél a kezelések megkezdése előtt is lehetőségünk volt a szérum TARC szint meghatározására. Az adott időszakban 8121 vizsgálatot végeztünk.

„Adaltis Personal LAB” teljesen automata készülék

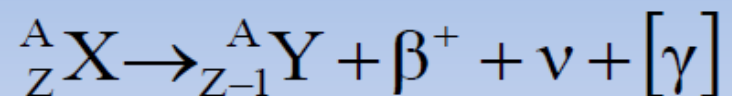


PET (pozitronemissziós tomográfia) képalkotás

A PET alapelve:

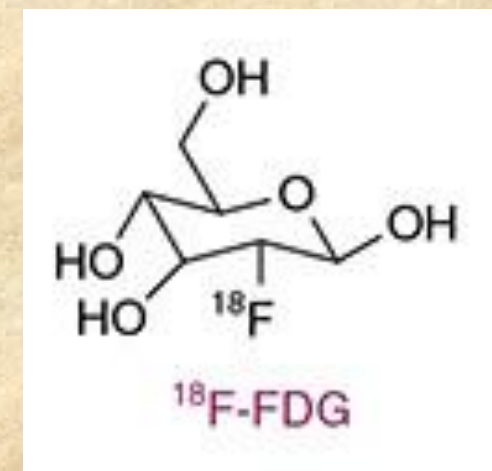
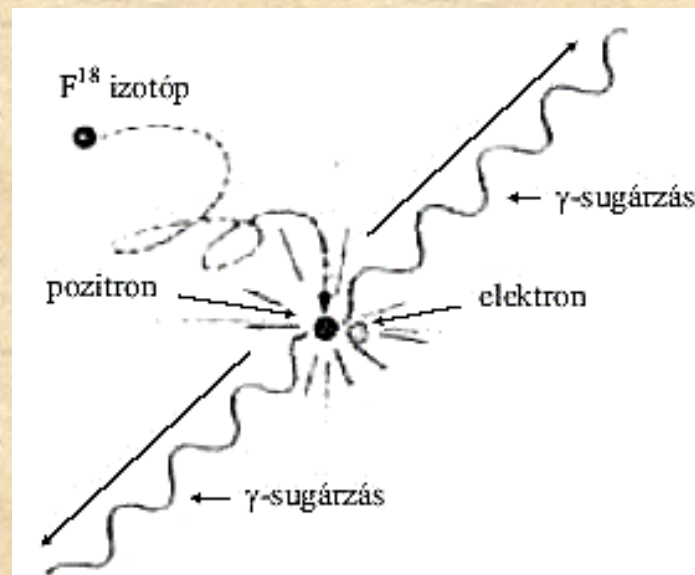
A jelölőanyag (marker) a kritikus helyeken nagyobb sűrűségű. Például a ^{18}F -FDG (2- ^{18}F fluoro-2-dezoxi-D-glükóz), a fokozott anyagcseréjű – ezáltal fokozott glükóz felvételű – sejtekben halmozódik fel. Ilyenek a rákos sejtek, az agy és a szív. Továbbá a kiürülés miatt a vesékben és a húgyhólyagban is dúsul. A benne lévő izotóp β^+ bomlása során keletkező pozitron egy elektronnal ütközve megsemmisül (annihilálódik), két, ellentétes irányú, ($\approx 180^\circ$) 511 keV-es fotont egyidőben létrehozva. Ha ezeket detektáljuk, a detektálási pontokat összekötő LOR-ok (line of response) sűrűsége alapján az aktivitássűrűség meghatározható.

Protontöbbletű magban a proton neutronná alakul úgy, hogy a bomlás pillanatában keletkező pozitron a pozitív töltést kiviszi a magból. Pozitív béta-sugárzás nem létezik, mivel a kilépő pozitronok az atommag közelében megsemmisülnek.



A leggyakrabban alkalmazott PET izotóp magfizikai jellemzői

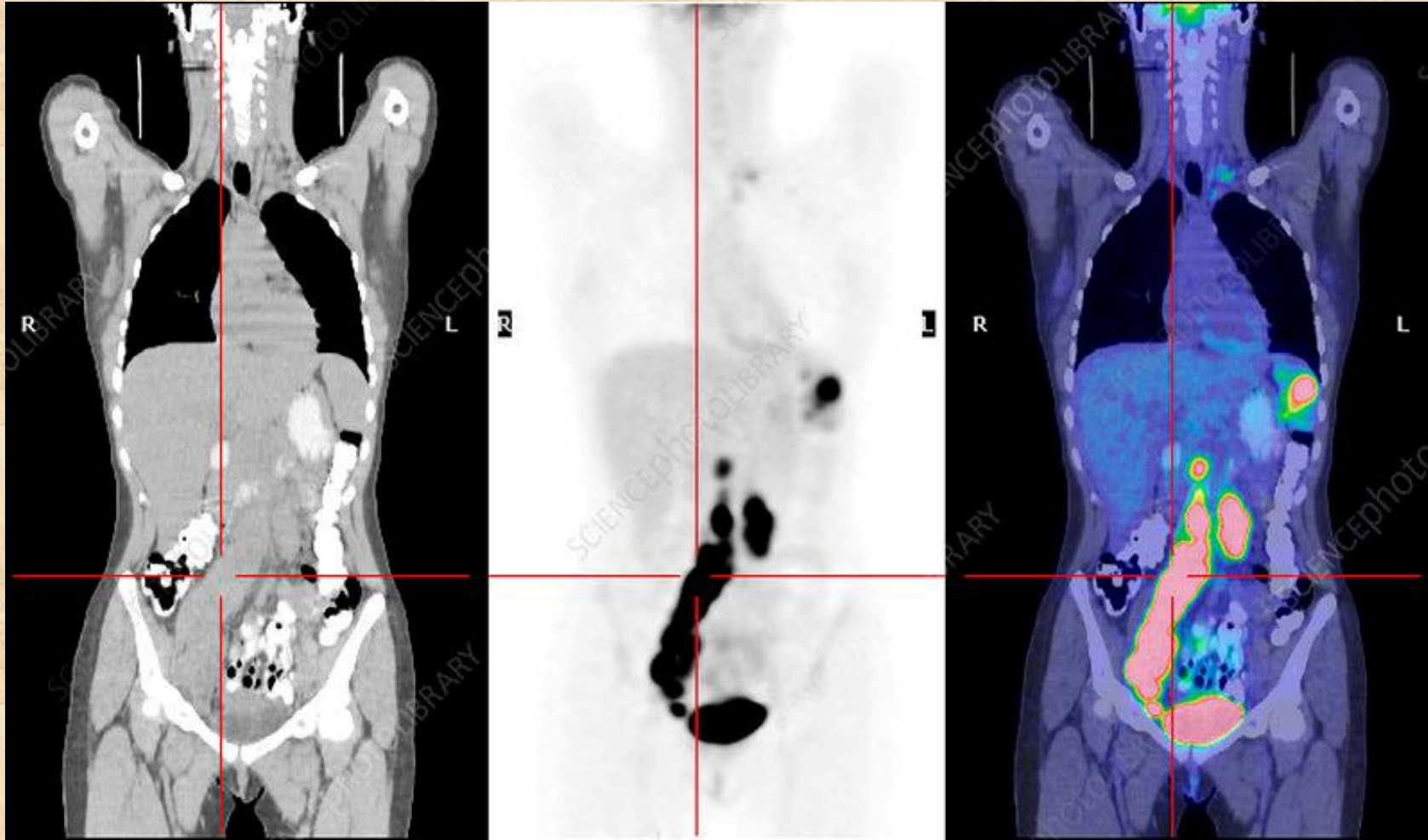
Izotóp	Felezési idő (min)	Maximális pozitron energia (keV)
F-18	109,7	635
C-11	20,4	960
N-13	9,96	1190
O-15	2,07	1720



PET/CT képalkotása Hodgkin lymphomás betegnél (^{18}F -FDG)

CT → Testkontúr és a cél (tumor) anatómiai helye

PET → Aktív anyagcsere (tumor)



CT

PET

PET/CT

AZ FDG PET/CT sugárterhelése, sugárexpozíciók összehasonlítása

Deme, D., Telekes, A. [Close follow-up of oncologic patients with imaging – advantage or disadvantage?].
Orv. Hetil., 2016, 157(39), 1538–1545.

	Dózis (mSv)	Természetes háttérsugárzással (2,4 mSv/év) egyenértékű dózis-időtartamban kifejezve	Hivatkozás
Oszteodenzitometria	0,001	3 óra	Radiation dose in X-ray and CT exams (RSNA, ACR) Apr-05-2016 www.RadiologyInfo.org
Mellkasi röntgen	0,1	15 nap	Radiation dose in X-ray and CT exams (RSNA, ACR) Apr-05-2016 www.RadiologyInfo.org
Repülőút (Tokió–Párizs)	0,1	15 nap	Bottollier-Depois, J. F., et al.: Radiat. Res., 2000.
Dohányzás (1,5 csomag/nap)	0,2	30 nap	Winters, T. H., et al.: N. Engl. J. Med., 1982.
Mammográfia	0,4	2 hó	Radiation dose in X-ray and CT exams (RSNA, ACR) Apr-05-2016 www.RadiologyInfo.org
^{99m} Tc csont-scan	4,4	1,8 év	Roguin, A., et al.: Br. J. Cardiol., 2007.
Mellkasi CT	7	2–3 év	Radiation dose in X-ray and CT exams (RSNA, ACR) Apr-05-2016 www.RadiologyInfo.org
Hasi és kismedencei CT	10	3év	Radiation dose in X-ray and CT exams (RSNA, ACR) Apr-05-2016 www.RadiologyInfo.org
FDG PET/CT	5–25 13,5–32	2–10 év 5,6–13,3 év	Roguin, A., et al.: Br. J. Cardiol., 2007. Huang, B., et al.: Radiology, 2009.

Szenzitivitás: Annak az átlagos valószínűségét adja meg, hogy egy daganatos betegnél emelkedett tumormarker értéket kapunk.

$$\text{Szenzitivitás} = \frac{\text{mért kóros értékek száma}}{\text{összes carc. betegszám}} \times 100$$



Dr. Schumann Béla: Keringő tumor markerek klinikai alkalmazásai (1998)

Kontroll személyek (n=110) vs. kezelésben még nem részesülő aktív betegek (n=241) esetén
a TARC küszöbérték koncentráció: **> 695 pg/mL.**

szenzitivitás: 90,5 %

specificitás: 98,2 %

Specificitás: Annak az átlagos valószínűségét adja meg, hogy egy normál érték daganatmentes személytől származik.

$$\text{Specificitás} = \frac{\text{mért normál értékek száma}}{\text{összes nem carc. esetek száma}} \times 100$$



Dr. Schumann Béla: Keringő tumor markerek klinikai alkalmazásai (1998)

A kezelés előtti aktív állapotban és progresszióban (n=409), valamint a komplett remisszióban (n=1438) lévő betegek esetén:

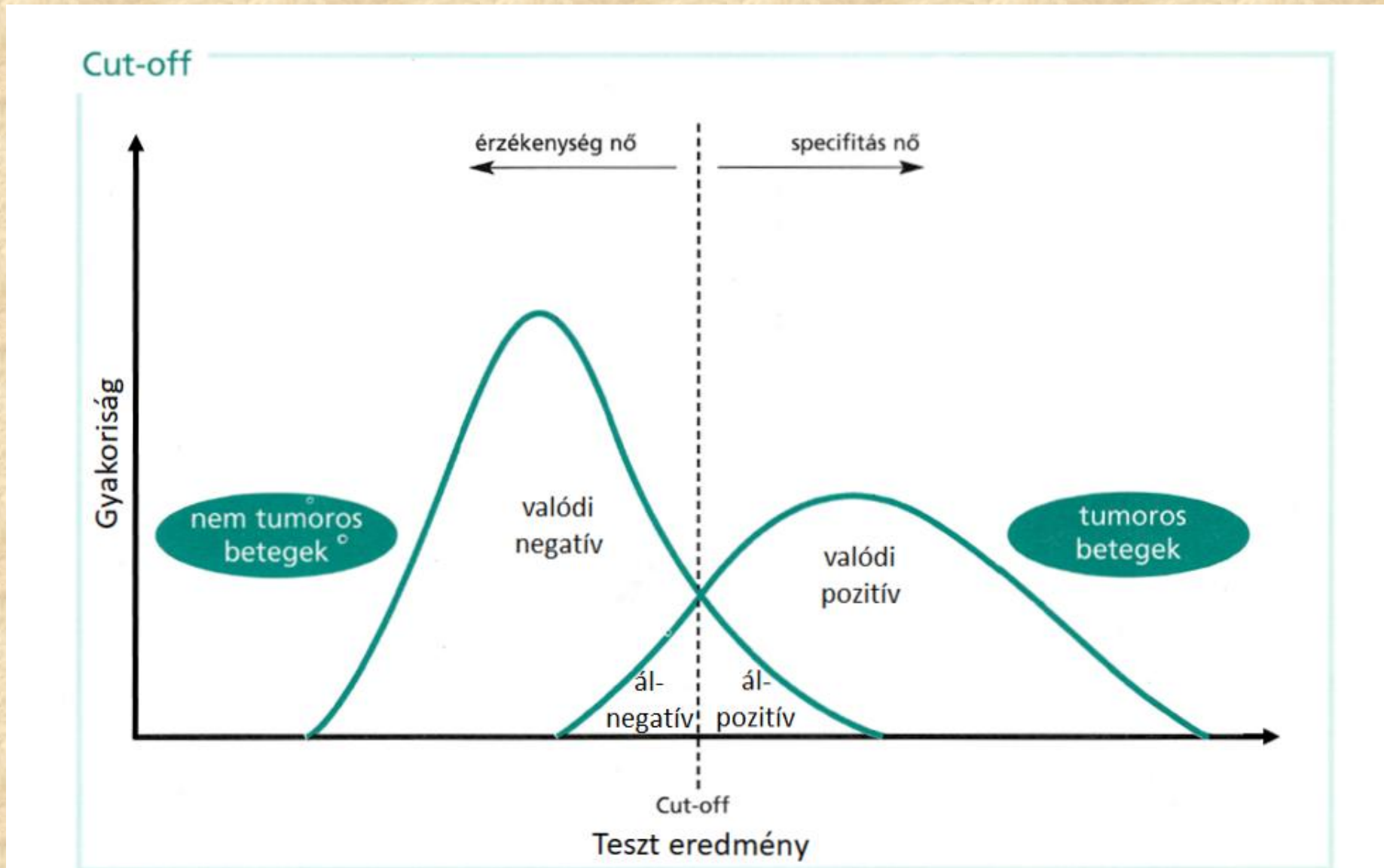
a TARC küszöbérték koncentráció: **> 936 pg/mL.**

szenzitivitás: 85,6%

specificitás: 93,7%

Küszöbérték (CUT-OFF) koncentráció meghatározása

Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis



A PET/CT szenzitivitása és specificitása

A Tabulated Summary of the FDG PET Literature

Sanjiv S. Gambhir, Johannes Czernin, Judy Schwimmer, Daniel H. S. Silverman, R. Edward Coleman, and Michael E. Phelps
The Crump Institute for Molecular Imaging, The Ahmanson Biological Imaging Center, Department of Molecular and Medical Pharmacology, University of California Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, California; Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

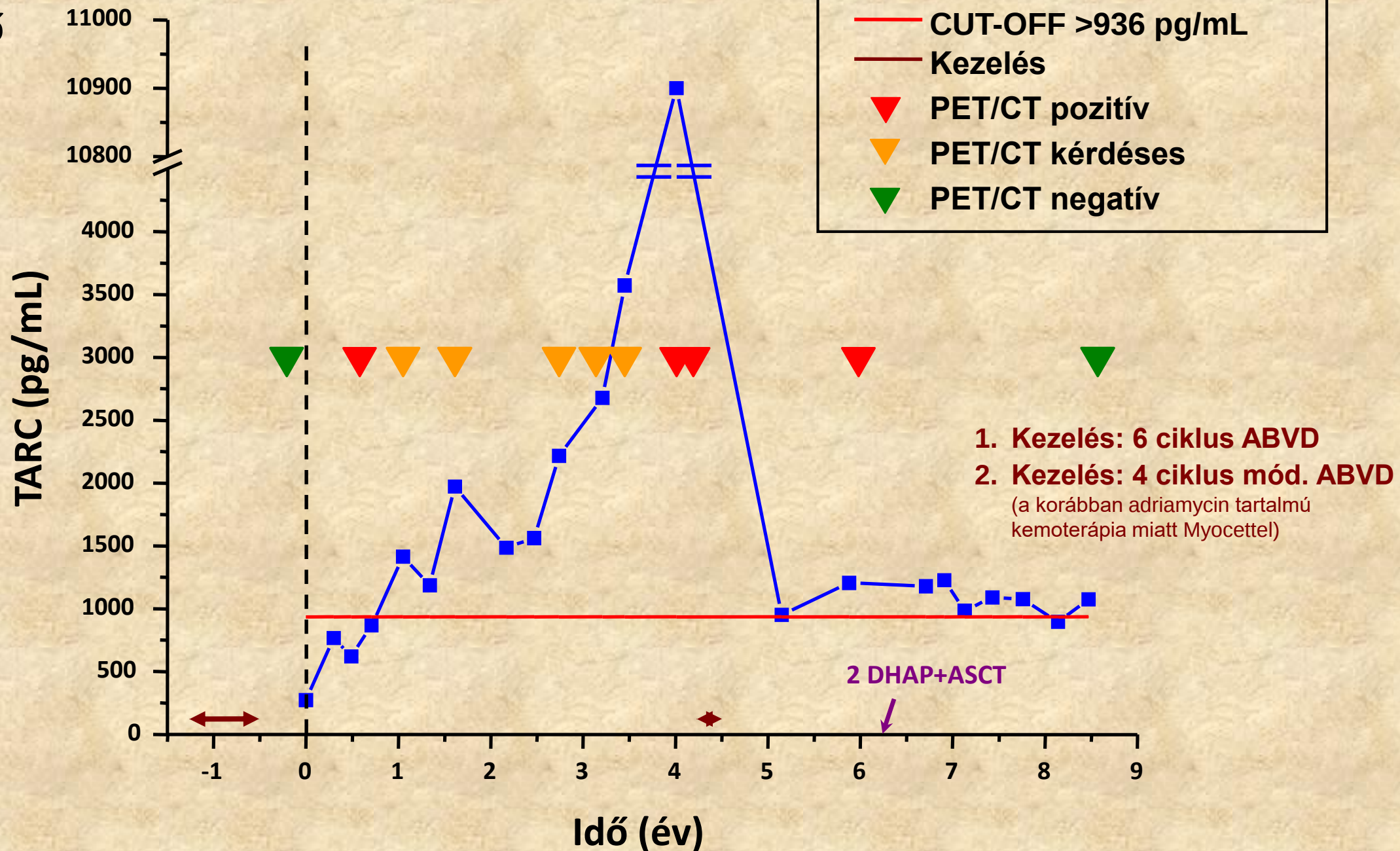
THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol. 42 • No. 5 (Suppl) • May 2001

- ✓ Az FDG PET átlagos szenzitivitását és specificitását az összes onkológiai alkalmazásban 84%-ra (18402 betegvizsgálat alapján), illetve 88%-ra (14264 betegvizsgálat alapján) becsülték.
- ✓ Ezeket az adatokat összesen **419** teljes cikk és az FDG PET-et használó tanulmányok absztraktjainak összevonásával kapták. Ezekre az adatokra különféle elemzési módszereket alkalmaztak (táblázat), amelyek csak kismértékű eltérést mutattak ki az arányértékekben.
- ✓ **A PET szenzitivitása 84% és 87% között, a specificitása 88% és 93% között mozgott.**

	Total Patient Studies	Total Lesions	Sens (%) PET	Total Patient Studies	Total Lesions	Spec (%) PET	Total Patient Studies	Total Lesions	Acc (%) PET
Analysis 1*	18402		84	14264		88	9994		87
[*Default]		9571	86		6879	90		4094	89
Analysis 2	14212		86	14212		88	8892		88
		6879	85		6879	90		3934	89
Analysis 3	12004		86	9823		88	7313		89
		7397	86		5385	91		2806	90
Analysis 4	9801		86	9801		88	6850		89
		5385	86		5385	91		2795	90
Analysis 5	14458		85	14458		91	14458		88
		8187	85		8187	93		8187	90
Analysis 6	17783		84	13954		88	9663		88
		9244	87		6607	90		3666	89

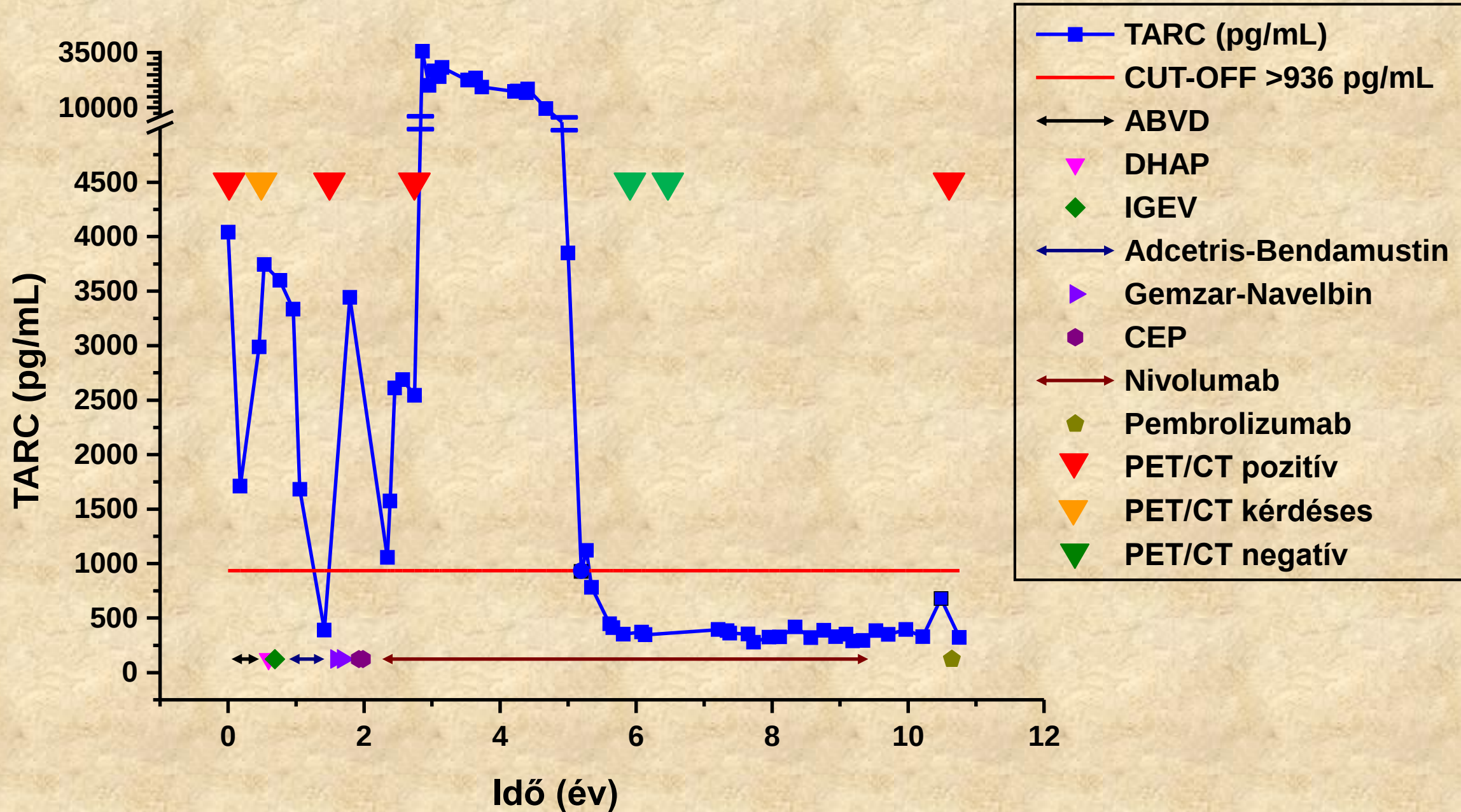
Eset ismertetés 1.

67 éves nő



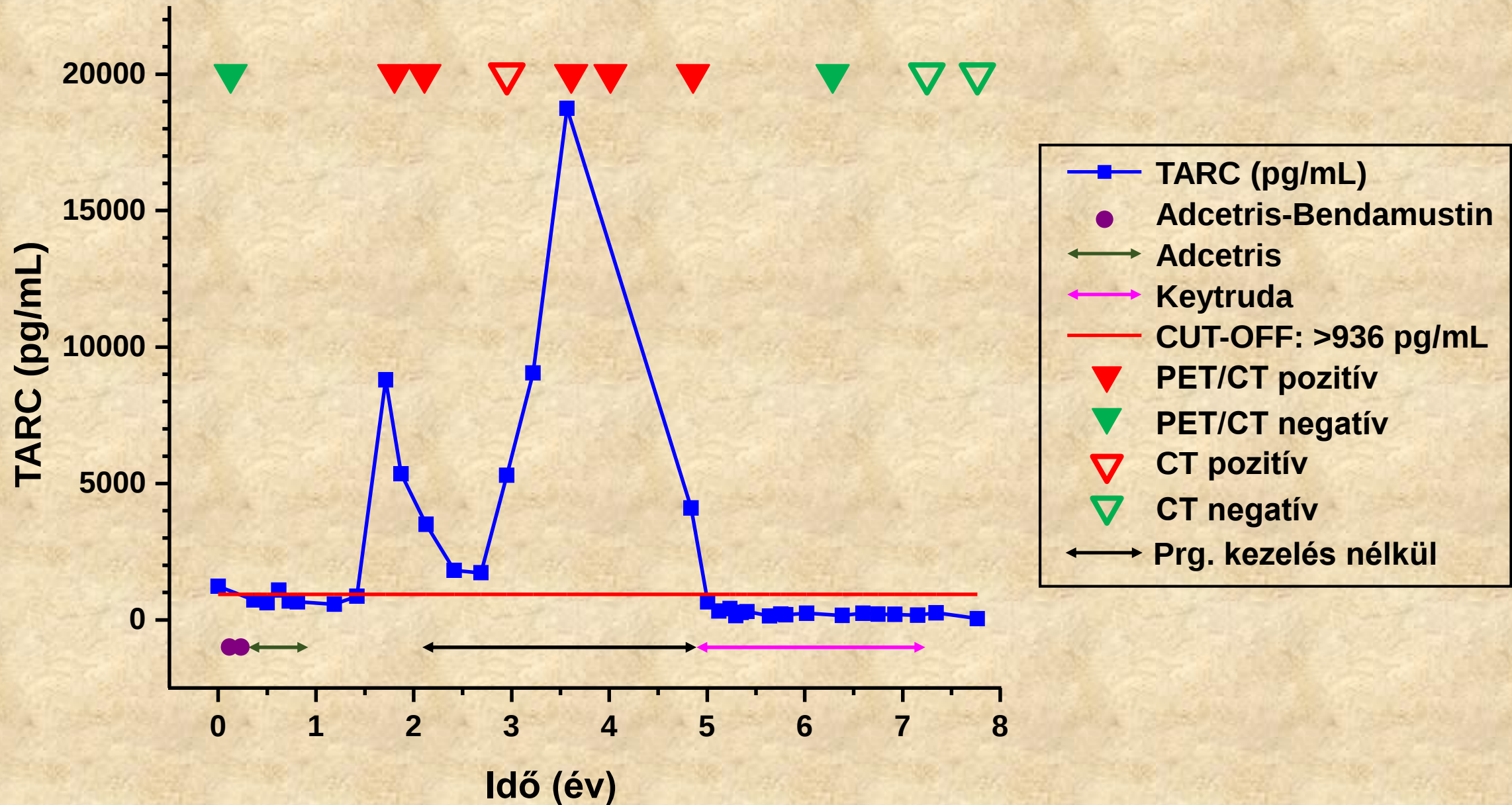
Eset ismertetés 2.

60 éves nő



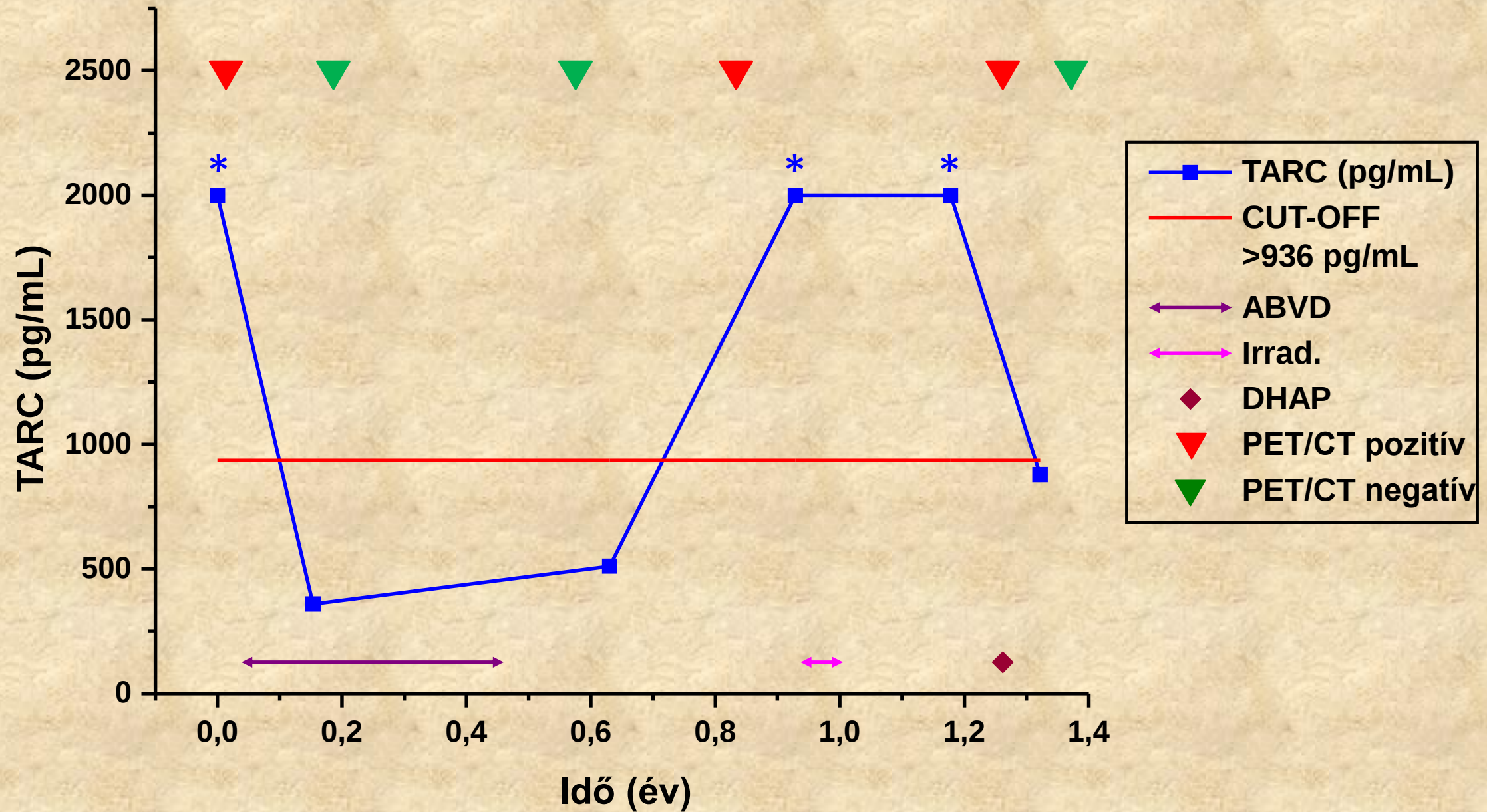
Eset ismertetés 3.

65 éves nő



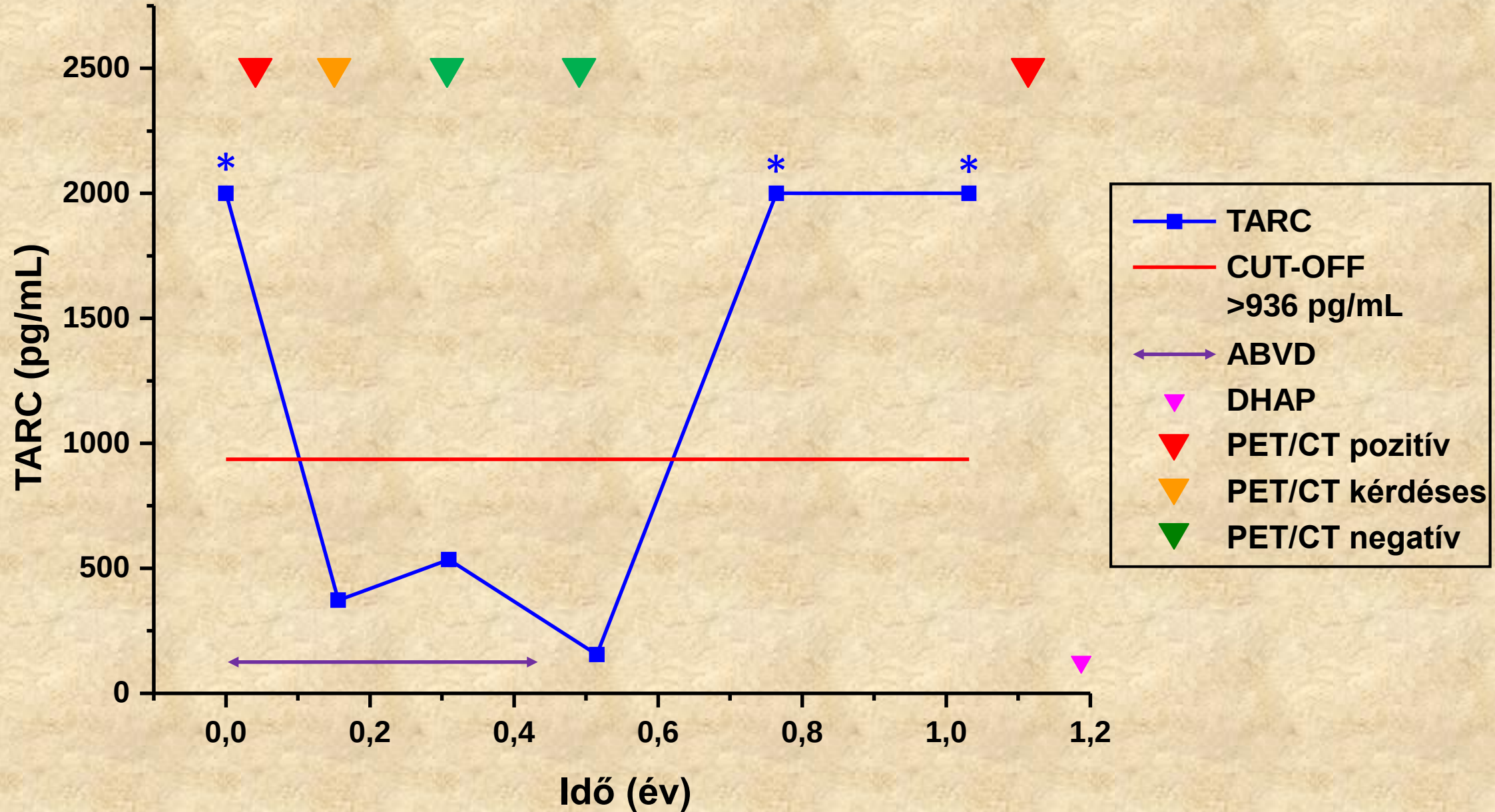
Eset ismertetés 4.

33 éves férfi



Eset ismertetés 5.

51 éves férfi



Megállapíthatjuk:

- ✓ A PET/CT elengedhetetlenül fontos a kezelés előtti stádiummegállapításhoz, majd később a remisszió mértékének (teljes? részleges?) igazolásában.
- ✓ Ugyanakkor – eleget téve az ALARA-elvnek – számos esetben megspórolhatjuk a költséges és fokozott sugárterheléssel járó PET/CT vizsgálatot.
- ✓ A terápiás válasz ellenőrzésében és a betegkövetés során a relapszus megjelenésének előrejelzésében a szérum TARC értékek változása sok esetben eredményesebbnek és rugalmasabbnak bizonyult a PET/CT-hez képest.
- ✓ Törekednünk kell rá, hogy a TARC mérés bekerüljön a hivatalos onkoterápiás protokollokba (mint Hollandiában*).

* Plattel, W. J. (2019). *Circulating biomarkers in classical Hodgkin lymphoma*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.97631424>

Köszönöm a figyelmet!



Rövidítések

ABVD: ADRIAMICIN (DOXORUBICIN) + BLEOMYCIN + VINBLASTINE + DACARBAZINE

DHAP: DEXAMETHASONE + CYTARABINE + CISPLATIN

IGEV: IFOSFAMIDE + GEMCITABINE + VINOURELBINE + PREDNISOLONE

ASCT: AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

A szérum TARC küszöbérték koncentráció meghatározása ROC-görbe analízissel

Komplett Remisszió vs. Aktív

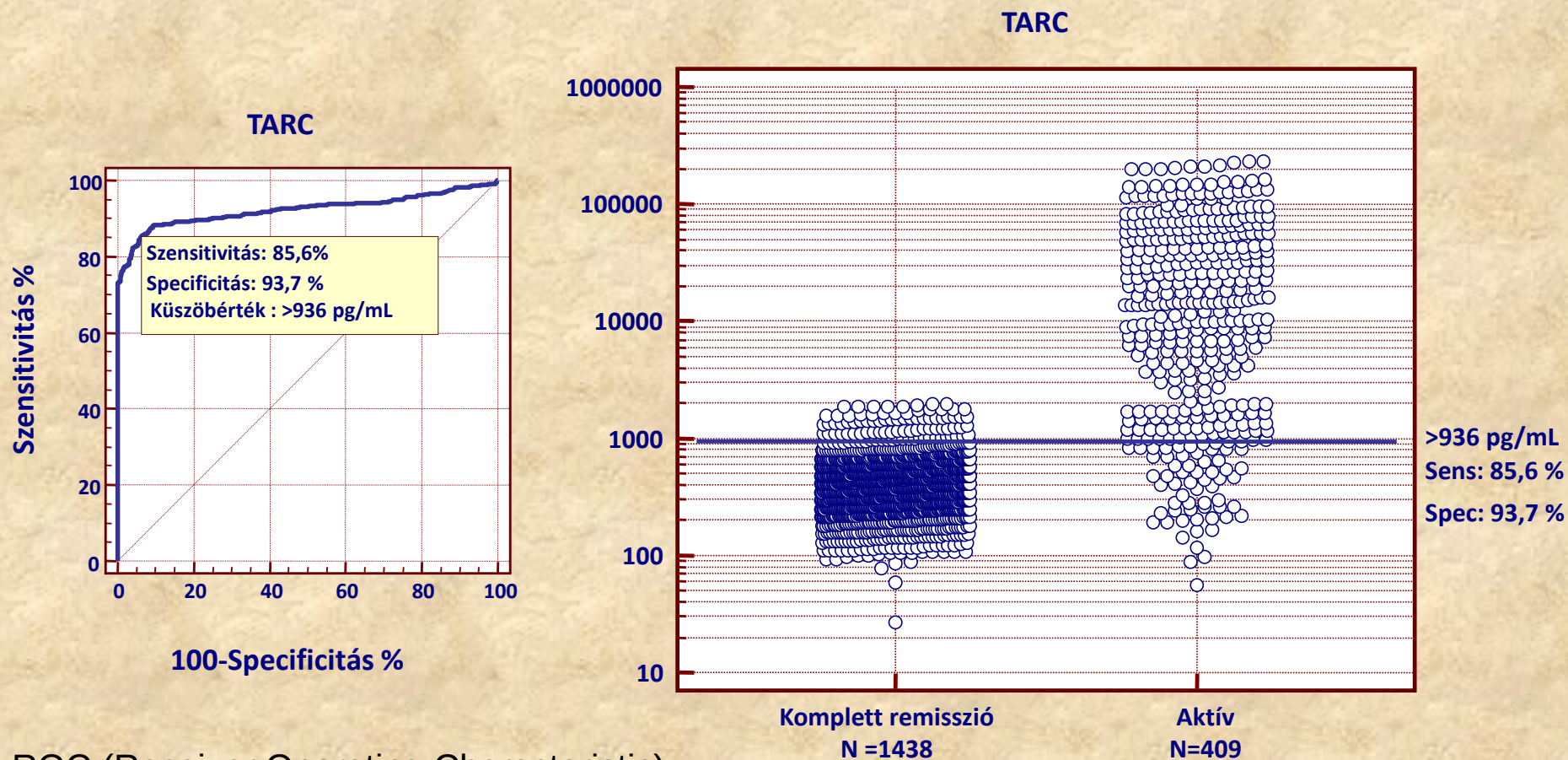
TARC küszöbérték koncentráció: 936 pg/mL

Szenzitivitás: **85,6 %**

Specifitás: **93,7 %**

PPÉ: 79,4 % (poz. pred.)

NPÉ: 95,8 % (neg. pred.)



ROC (Receiver Operating Characteristic)

