

UPORABNOST FET PET/CT BIOMARKERJEV PRI DIAGNOSTIKI PONOVIČNE MOŽGANSKIH GLIALNIH TUMORJEV Z RAZLIČNIM STATUSOM IDH MUTACIJ

Marija Skoblar Vidmar¹, Andrej Doma¹, Uroš Smrdel¹, Katarina Zevnik¹, Andrej Studen²

¹ Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

² Institut Jožef Stefan, Jamova cesta 39, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: mskoblar@onko-i.si

Izvleček

Mutacije v genih ki kodirajo izocitrat dehidrogenazo, imajo ključno vlogo pri klasifikaciji gliomov in so neodvisen prediktivni dejavnik povezan z boljšim preživetjem. V vsakdanjem kliničnem delu temelji ocena odziva možganskih tumorjev na zdravljenje na slikovni diagnostiki, v prvi vrsti magnetni resonanci glave. Korelacija terapevtskega odziva s slikovnimi izsledki je zapletena in otežena zaradi *t. i.* psevdoprogresa in radiacijske nekroze, ki pogosto simulirata progres / relaps tumorja. V pomoč je FET PET preiskava, ki temelji na merjenju privzema z izotopom označene aminokislinske tirozin s PET kamero. Namen raziskave je opredeliti diagnostično vrednost različnih biomarkerjev preiskave FET PET v kombinaciji z računalniško tomografijo za razlikovanje med progresom in radiacijsko nekrozo pri predhodno zdravljenih bolnikih z možganskimi tumorji različnih statusov IDH mutacij. Naša raziskava je pokazala, da je kombinacija TBR max in TBR mean signifikantna v skupini IDH mutiranih v nasprotju z IDH nemutirano skupino bolnikov, v napovedi tumorskega relapsa oz. progresa. V skupini IDH nemutiranih je pomembnejši biomarker TTP.

Klasifikacija tumorjev centralnega živčnega sistema

Peta izdaja klasifikacije tumorjev centralnega živčnega sistema Svetovne zdravstvene organizacije (SZO; WHO CNS 5) s konca leta 2021 vključuje številne molekularne biomarkerje, ki so koristni s kliničnega vidika, ker vplivajo na potek zdravljenja in hkrati spreminjajo priporočila za zdravljenje (1). Mutacije v genih, ki kodirajo izocitrat dehidrogenazo (IDH), imajo ključno vlogo pri klasifikaciji gliomov. IDH mutacija je neodvisen prediktivni dejavnik, ki je povezan z boljšim preživetjem in je v obratni korelaciji s tumorskim gradusom (2-4).

IDH divji tip glialnega tumorja gradusa 4 ali glioblastom predstavlja približno 50 % vseh gliomov. Srednje preživetje bolnikov z glioblastomom je 12 do 15 mesecev, 5 letno preživetje pa je manj kot 5 %. Standardno zdravljenje glioblastoma in večine gliomov vključuje maksimalno kirurško resekcijo ter dodatno radiokemoterapijo s temozolomidom. Zaradi proliferativne, radiorezistentne in kemorezistentne narave tumorja ter izrazite heterogenosti, se bolezen ponavlja, možnosti dodatnega zdravljenja pa so zelo skromne (5,6).

Slikovna in funkcionalna diagnostika v oceni odziva na zdravljenje

V vsakdanjem kliničnem delu temelji ocena odziva možganskih tumorjev na zdravljenje

na slikovni diagnostiki, v prvi vrsti magnetni resonanci (MR) glave. Žal je korelacija terapijskega odziva s slikovnimi izsledki zapletena in otežena zaradi t. i. psevdoprogresa in radiacijske nekroze, ki pogosto simulirata progres tumorja. Obsevanje možganskih tumorjev povzroča poškodbo krvno možganske pregrade, kar lahko vodi v zunajžilno iztekanje kontrastnega sredstva, ki ima lahko na MR posnetkih enak videz kot vitalni ostanek ali progres tumorja. Ta neželeni učinek onkološkega zdravljenja je opredeljen kot psevdoprogres in se začne pojavljati približno tri mesece po obsevanju, njegova incidenca pa znaša pri kombiniranem onkološkem zdravljenju do 50 %. Drugi stranski učinek, ki ima na postkontrastnih MR slikah videz ostanka ali ponovitve tumorja, je radiacijska nekroza. Njena incidenca je ocenjena na do 30 % in se viša z daljšanjem obdobja od obsevanja. Pojavljati se začne 6 mesecev po obsevanju, pogostoje šele 1 do 2 leti po zaključeni radioterapiji. Uporabljajo se dodatne slikovne metode, kot sta MR s perfuzijo ali MR spektroskopija, ter funkcionalne metode, kot je FET PET (ang. O-2-fluoro-(18F)-ethyl-L-thyrosine positron emission tomography), vendar razlikovanje stranskih učinkov onkološkega zdravljenja od progresa tumorja še vedno predstavlja izziv (7-9).

Preiskava FET PET temelji na merjenju privzema z izotopom označene aminokislone tirozin s PET kamero. Maligna tkiva imajo intenzivnejši privzem aminokislin kot benigna. Preiskava je uveljavljena pri malignih spremembah možganov, saj je funkcionalno slikanje FDG PET (ang. 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography) zaradi velike fiziološke aktivnosti v možganih le delno uporabno za te namene (10).

Namen raziskave je bil opredeliti diagnostično vrednost različnih biomarkerjev preiskave FET PET v kombinaciji z računalniško tomografijo (CT) za razlikovanje med progresom in radiacijsko nekrozo pri predhodno zdravljenih bolnikih z možganskimi tumorji različnih statusov IDH mutacij.

Raziskava je bila odobrena na seji KSOPKR konec leta 2021. Retrospektivno smo opravili analizo medicinske dokumentacije 47 bolnikov, ki su bili napoteni na FET PET/CT preiskavo v obdobju od aprila 2019 do oktobra 2021. Vsi bolniki so imeli predhodno opravljeno MR glave in ni bilo možno razlikovati progresa od postterapevtskih sprememb.

IDH status

Status mutacije IDH je bil določen imunohistokemijsko do začetka leta 2017 (15 bolnikov), nato pa z uporabo sekvenciranja naslednje generacije genskega panela, prilagojenega gliomu (39 bolnikov). Za analizo so bili bolniki razdeljeni na IDH mutirano in IDH nemutirano skupino.

FET PET / CT

Uporabljen je integriran PET/CT sistem (Biograph mCT 64; Siemens, Erlangen, Nemčija) za pridobivanje dinamičnih PET slik v 40 minutah takoj po injiciranju 3MBq 18F-FET na kilogram telesne teže.

Analizirani so FET PET parametri za vse bolnike, posebej pa za IDH mutirano in IDH nemutirano skupino.

Analizirani parametri, ki so se izkazali kot pomembni za raziskavo:

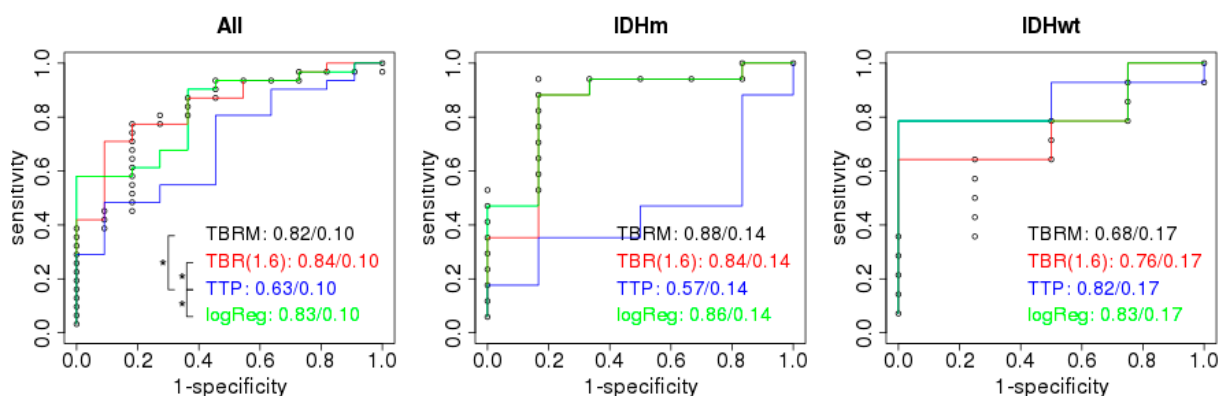
- TBR (ang. tumor to background ratio)- razmerje med tumorjem in ozadjem je glede na podatke iz dosedanje že citirane literature 1.6 mg/ml
- TBR mean (ang. tumor to background ratio mean) in TBR max (ang. tumor to background ratio max)
- TAC (ang. time activity curve)- krivulja časovne aktivnosti, ki prikazuje koncentracijo izotopa v tumorju skozi čas
- TTP (ang. time to peak)- čas ko koncentracija izotopa doseže maksimum v tumorju v minutah

Diagnoza pravega progressa bolezni je temeljila na histopatološki potrditvi in/ali nadaljnjem progressu na MR glave najmanj 4 tedne po opravljeni FET PET / CT preiskavi in /ali jasnem kliničnem progressu. Nasprotno, potrditev radiacijske nekroze je temeljila na negativnem histopatološkem izvidu, stabilnem kliničnem stanju poleg stagnacije ali regresa na MR glave.

Analiza in preliminarni rezultati

Analizirali smo medicinsko dokumentacijo 47 bolnikov z glialnimi tumorji, 44 jih je bilo primernih za končno analizo. Poprečna starost je bila 44 let, več je bilo moških (61, 4 %). V skupini IDH mutiranih je bilo 26 bolnikov, v skupini nemutiranih pa 18. Pri 2 bolnikih ni bila možna določitev statusa IDH mutacije.

FET PET parametre smo analizirali s pomočjo statistične programske opreme R Foundation for Statistical Computing, Dunaj, Avstrija. <https://www.R-project.org/>. Za oceno statistično pomembnih razlik v ROC krivuljah smo izvedli neparametrično ROC analizo. Skupine bolnikov smo primerjali z Mann-Whitney-Wilcoxonovim testom. Združili smo oceno TAC, status mutacije IDH in TBR mean in max napovedi z uporabo modela logistične regresije (LR). Rezultati z vrednostjo p pod 0,05 so se šteli za statistično pomembne, za količinsko opredelitev negotovosti v statistično izpeljanih vrednostih pa so bili uporabljeni 95 % intervali zaupanja (CI 95 %) (11,12).



Slika 1: primerjava ROC krivulj za različne PET FET parametre. All: vsi bolniki; IDHm: skupina bolnikov z IDH mutacijo; IDHwt: skupina bolnikov brez IDH mutacije

Preliminarni rezultati (grafično prikazani na sliki 1) nakazujejo, da je v skupini vseh bolnikov kombinacija vrednosti TBR max in TBR mean statistično značilna v napovedi progressa / relapsa bolezni. Podobne rezultate smo dobili v skupini bolnikov z mutacijo IDH. Nasprotno, pri bolnikih brez IDH mutacije je vrednost TTP značilna, za razliko od kombinacije TBR max in TBR mean, ki je v tej skupini nepomembna.

Zaključek

Razlikovanje tumorskega progressa /relapsa od postterapevtskih sprememb predstavlja najpogostejšo indikacijo za uporabo aminokislinskega PET-a v kliničnem delu. Zato je delovna skupina RANO (ang. Response Assessment in Neuro -Oncology) izdala dodatna priporočila za uporabo aminokislinskega PET slikanja v diagnostiki možganskih tumorjev (13).

V naši raziskavi smo poskušali ugotoviti kateri FET PET parametri so najpomembnejši v razlikovanju progressa/ relapsa od postterapevtskih sprememb, glede na dve različni molekularni skupini možganskih tumorjev. Dinamična krivulja, ki jo opisuje parameter TTP ima pomembno vlogo v sledenju možganskih tumorjev brez IDH mutacije, v primeru IDH mutiranih pa bi se sčasoma morda lahko opustila.

Literatura

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 1;23(8):1231-51.
2. Burke HB. Predicting Clinical Outcomes Using Molecular Biomarkers. *Biomark Cancer.* 2016 Jun 6;8:89-99.
3. Huang J, Yu J, Tu L, Huang N, Li H, Luo Y. Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Glioma: From Basic Discovery to Therapeutics Development. *Front Oncol.* 2019 Jun 12;9:506
4. Kaminska B, Czapski B, Guzik R, Król SK, Gielniewski B. Consequences of IDH1/2 Mutations in Gliomas and an Assessment of Inhibitors Targeting Mutated IDH Proteins. *Molecules.* 2019 Mar 9;24(5):968.
5. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(3):170-86.
6. Poon MTC, Sudlow CLM, Figueroa JD, Brennan PM. Longer-term (≥ 2 years) survival in patients with glioblastoma in population-based studies pre- and post-2005: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10:11622.
7. Villanueva-Meyer JE, Mabray MC, Cha S. Current Clinical Brain Tumor Imaging. *Neurosurgery.* 2017 Sep 1;81(3):397-415.
8. Chourmouzi D, Papadopoulou E, Marias K, Drevelegas A. Imaging of brain tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014 Oct;23(4):629-84.
9. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Markey MK. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol.* 2013 May;15(5):515-34.

10. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller at al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*. 2005 Mar;128(Pt 3):678-87
11. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837-45.
12. Lai CY, Tian L, Schisterman EF. Exact confidence interval estimation for the Youden index and its corresponding optimal cut-point. *Comput Stat Data Anal*. 2012 May 1;56(5):1103-1114.
13. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM at al. Response assessment in neuro-oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol*. 2016 Sep;18(9):1199-208.

