

Szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék MR kontrasztanyagként való felhasználási lehetősége intrakraniális tumorokban

Doktori tézisek

Dr. Várallyay Péter

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Nagy Zoltán D.Sc., professor emeritus

Hivatalos bírálók: Dr. Dósa Edit Ph.D., egyetemi docens
Dr. Bajzik Gábor Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsgabizottság elnöke:
Dr. Alpár Alán D.Sc., egyetemi tanár

Komplex vizsgabizottság tagjai:
Dr. Kovács Tibor Ph.D., egyetemi docens
Dr. Madarász Emília D.Sc., professor emerita

Budapest
2018

1. BEVEZETÉS

A mágneses rezonanciás (MR) képalkotás – fizikai alapjainak köszönhetően – kiváló szöveti differenciálási képességgel rendelkezik. A szövetek közötti kontrasztot elsősorban azok intrinzik tulajdonságai, a protondenzitás, a T1 és T2 relaxációs időkonstansok határozzák meg, de egyéb szöveti jellemzők, a diffúzió, a szuszeptibilitás, az áramlás, a kémiai eltolódás és a perfúzió szintén szerepet játszanak a kontraszt kialakításában. Ezen kívül, a szekvenciák különböző paramétereinek – döntően a repetíciós idő (TR), az echo idő (TE), az inverziós idő (TI) és a kibillentési szög – beállításával tovább befolyásolhatjuk a kontrasztot. Bár ezek a lehetőségek a vizsgálatok egy részében a szövetek között elegendő kontrasztot biztosítanak a diagnózis felállításához, nagyon gyakran kontrasztanyag (KA) alkalmazása szükséges bizonyos kórfolyamatok detektálásához, a diagnózis pontosításához, a terápiás hatás monitorizálásához vagy funkcionális és fiziológiai adatok nyeréséhez. Az MR KA-k olyan molekulák, amelyek megváltoztatják a környező víz protonok T1 és T2 relaxációs rátáját ($1/T1$ és $1/T2$) és ezzel fokozzák a különböző szövetek közötti kontrasztot. A domináns relaxációs mechanizmus szerint pozitív (T1) vagy negatív (T2) kontrasztanyagokat különböztetünk meg. A gadolínium (Gd) alapú kontrasztanyagok (GAKA) elsősorban a T1 relaxációs ráta fokozásában hatásosak, így pozitív KA-ként használatosak, és a T1-súlyozott képeken jelintenzitás fokozódást, azaz halmozást okoznak. Az eredetileg a máj és nyirokcsomók vizsgálatára kifejlesztett kis és ultrakicsiny szuperparamágneses vas-oxid (SPIO és USPIO) részecskék viszont inkább negatív KA-k, mivel a T2 relaxációs rátát erősebben növelik és így a T2- és T2*-súlyozott képeken erős jelintenzitás csökkenést hoznak létre. Napjainkban az MR vizsgálatokhoz csaknem kizárólag GAKA-kat

használunk, és az USA-ban évente kb. 10 millió kontrasztos MR vizsgálat készül. A KA-k alkalmazása tehát rendkívüli jelentőségű.

A GAKA-kkal kapcsolatos újabban felmerülő aggodalmak miatt és a specificitás lehetséges fokozása érdekében az egyéb alternatív – mangán vagy vas-oxid tartalmú – MR KA-k iránti kutatások előtérbe kerültek. Az aggodalmak között szerepel a nephrogén szisztémás fibrózis (NSF) lehetősége a beszűkült vesefunkcióval rendelkező betegekben, valamint legújabban a Gd agyszövetben és egyéb szövetekben való depozíciója, melynek klinikai jelentősége egyelőre nem teljesen tisztázott.

Az értekezésemben háromféle (U)SPIO (ferumoxides, ferumoxtran és ferumoxytol) alkalmazási lehetőségéről számolok be intrakraniális daganatok MR vizsgálatában. Kutatásaink hozzájárulhatnak az agydaganatok diagnosztikájának javításához, távlatilag mind a szenzitivitás, mind a specificitás fokozásával.

Klinikai vizsgálatban elsőként teszteltük két vas-oxid nanorészecske, a ferumoxides és a ferumoxtran MR kontrasztanyagként való alkalmazhatóságát humán intrakraniális tumorokban. Ezen (U)SPIO-k agydaganatokban való felhasználási lehetősége addig nem volt tisztázott. A második generációs USPIO-val, a ferumoxytollal később végzett központi idegrendszeri (KIR) vizsgálatok döntő részben ezen tanulmányaink eredményein alapultak.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. I. vizsgálat

1. Megállapítsuk, hogy a két vas-oxid nanorészecske, a ferumoxides (SPIO) és a ferumoxtran (USPIO) milyen jelintenzitás változásokat okoz az MR képeken humán intrakraniális tumorokban és ezeket összehasonlítsuk egymással és a GAKA által okozott halmozással.
2. Kiderítsük, hogy melyik MR szekvencia a legalkalmasabb a jelintenzitás változások detektálására.
3. Összehasonlítsuk az MR képeken látható USPIO által okozott jelintenzitás változások eloszlását a szöveti vasfestődéssel.

2.2. II. vizsgálat

1. Malignus agytmoros betegek pre- és postoperatív MR képein vizsgáljuk a ferumoxtran (USPIO) által okozott halmozást és reziduum megítélhetőségét.
2. Szövettani vizsgálatokkal kimutassuk az intracelluláris vas lokalizációt.

2.3. III. vizsgálat

1. Objektív, szemiautomatikus módszerrel összehasonlítsuk a második generációs USPIO, a ferumoxytol és a gadoteridol halmozás volumenét és jelintenzitását, valamint ezek változását a terápiás követés során.

3. MÓDSZEREK

A vizsgálatokban használt vas-oxid részecskék legfontosabb jellemzőit a gadoteridollal összehasonlítva az 1. táblázat tartalmazza. Az (U)SPIO

részecskék központi részében mikrokristályos vas-oxid, magnetit (Fe_3O_4) található, ezt pedig valamilyen burok, dextran, szemiszintetikus szénhidrát vagy egyéb molekula veszi körül. A méretbeli és burok különbségeken kívül, a részecskék eltérést mutathatnak a kristályos mag szerkezetében, valamint a burok komplettségében, vastagságában és töltésében is. Mindezen jellemzők együttesen határozzák meg a farmakológiai tulajdonságokat, az opszonizációt és a celluláris felvétel mértékét, valamint a plazma felezési időt. A GAKA-kkal ellentétben, az (U)SPIO partikulumok keringésből való eliminálása nem a vesén keresztül történik, hanem az MPS (mononuclear phagocyte system) sejtjeiben (főleg máj, lép, csontvelő, nyirokrendszer) való akkumuláció útján.

1. táblázat. Szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék és gadoteridol legfontosabb tulajdonságai.

Tulajdonság	Ferumoxides	Ferumoxtran	Ferumoxytol	Gadoteridol
Központi elem	Fe	Fe	Fe	Gd
Molekuláris összetétel	Vas-oxid + inkomplett, vékony burkolat, Dextran T10	Vas-oxid + komplett, vastkos burkolat, Dextran T10, T1	Vas-oxid + komplett burkolat, Polyglucos-sorbitol-carboxymethyl-ether	Gd- kelát, Gd-10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10 tetraazacyclododecan-1,4,7-triacetic acid
Részecske-méret (nm) ^a	120-180 SPIO	15-30 USPIO	30 USPIO	1 GAKA
Relaxivitás ($\text{mM}^{-1}\text{sec}^{-1}$) ^b	r1=10,1 r2=120	r1=9.9 r2=65	r1=15 r2=89	r1=4 r2=6
Dózis	0.56 mg/kg	2.6 mg/kg	1-7 mg/kg	0.1 mmol/kg
Plazma felezési idő	2 óra	24-30 óra	14 óra	1,6 óra

Maximális jelintenzitás a beadás után ^c	4 óra	24-72 óra	24 óra	3.5-25 perc
Jelintenzitás T1-súlyozott képen ^c	Minimális jelfokozódás	Fokozott (nagyon nagy koncentr.-ban alacsony)	Fokozott (nagyon nagy koncentr.-ban alacsony)	Fokozott
Jelintenzitás T2-, T2*-súlyozott képen ^c	Jelcsökkenés nem látható	Csökkenett	Csökkenett	T2: általában nem változik T2*: bólusban csökkent
Eloszlás	Intracelluláris, MPS sejtekben	Blood pool fázis, majd késői fázis: extra- és intracelluláris: MPS sejtek. macrophágok + reaktív astrocyták ^c	Dinamikus fázis, blood pool fázis, majd késői fázis: extra- és intracelluláris: MPS sejtek. macrophágok + reaktív astrocyták ^c	Dinamikus fázis, Extracelluláris fázis
Kiválasztás	A szervezet vasraktáiraiban tárolódik és felhasználódik a hemoglobin szintézisben. A burok székklettel és vizelettel ürül ki.			Vesén keresztül

a: Lézerszórásos technikával mért hidrodinamikus átmérő

b: Relaxivitás ($\text{mM}^{-1}\text{sec}^{-1}$), 1.5 T-n, 37 C vízben vagy plazmában; per mM Gd vagy Fe

c: agytumorokban

3.1. I. vizsgálat

A ferumoxides (SPIO) és a ferumoxtran (USPIO) által okozott jelintenzitás változásokat vizsgáltuk különböző MR szekvenciákon humán

intrakraniális tumorokban összehasonlítva a Gd halmozással. 20 beteg (4 grade IV., 6 grade III., 2 grade II. glioma, 1 metasztázis, 1 medulloblastoma, 2 nasopharyngeális karcinóma, 1 hamartoma, 1 hypophysis makroadenoma, 2 meningeoma) kapott iv. (U)SPIO infúziót a javasolt klinikai dózisokban (ferumoxides: 0.56 mg/testtömeg kg, ferumoxtran: 2.6 mg/testtömeg kg). Ferumoxides infúzió után (n=3) fél és négy órával, míg ferumoxtran infúzió után (n=17) az első öt betegben 6 és 24 órával, majd kizárólag 24 óra után készültek az MR vizsgálatok. Spin-echo (SE) T1-súlyozott, fast SE (FSE) T2-súlyozott, FSE protondenzitás-súlyozott és gradiens-echo (GRE) T2*-súlyozott képek készültek minden betegben. Ezen kívül három beteg esetében echo-planar SE T2-súlyozott és echo-planar GRE T2*-súlyozott szekvenciákat is alkalmaztunk. Reprezentatív kis mérési régiókkal (region of interest, ROI) mértük és hasonlítottuk össze a normalizált jelintenzitásokat a pre- és postkontrasztos képeken minden szekvencia esetében. Vasfestéses szövettan egy esetben készült.

3.2. II. vizsgálat

Pre- és postoperatív MR képeken hasonlítottuk össze a ferumoxtran (USPIO) és GAKA halmozást malignus agytumorokban (3 grade III., 3 grade IV. glioma és 1 metasztázis). ROI-alapú méréssel vetettük össze a postoperatív képeken látható reziduális ferumoxtran-halmozó területek normalizált jelintenzitását a preoperatív képek ferumoxtran halmozásával, valamint a postoperatív eltérések (vér + hemosztatikus anyagok) által okozott jelintenzitás változásokkal. A szöveti vas lokalizációt hat rezekált tumor mintában elemeztük, kontrollként három ferumoxtrant nem kapó beteg szolgált.

3.3. III. vizsgálat

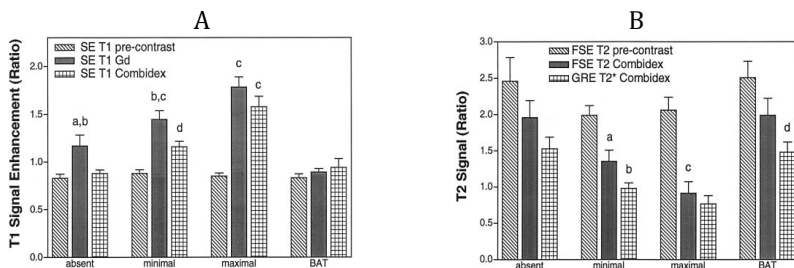
A második generációs USPIO, a ferumoxytol és a gadoteridol halmozásának volumenét és jelintenzitását és ezek változását mértük a terápiás követés során egy objektív módszerrel. 58 high grade gliomás beteg összesen 193 komplex (193 post-gadoteridol és 193 post-ferumoxytol) MR vizsgálatát elemeztük. A komplex MR vizsgálatokat az addig kapott terápia szerint csoportosítottuk: 8 vizsgálat kemoradioterápia (CRT) előtt; 107 vizsgálat post-CRT 90 napon belül; 15 vizsgálat post-CRT több mint 90 nappal; 63 vizsgálat bevacizumab után. A ferumoxytol a post-gadoteridol-os vizsgálat után került beadásra, 4 mg/kg dózisban, 1:1 arányban sóoldatban hígítva. Ezután 24 órával készültek a késői ferumoxytol-halmozásos MR képek. A két KA halmozásának volumene és normalizált jelintenzitása szemiautomatikus módszerrel lett kiszámolva. A halmozás volumenek köbgyökét (D) és a jelintenzitásokat (SI) hasonlítottuk össze a két KA között, majd multivariációs analízissel vetettük össze a D és SI relatív különbségeit a különböző betegcsoportokban. Ezen kívül 26-26 betegben bevacizumab és szteroid terápia hatását is vizsgáltuk a két KA halmozás D és SI relatív különbségeire.

4. EREDMÉNYEK

4.1. I. vizsgálat

A 17 betegből 15 esetben ábrázolódott a ferumoxtran akkumulációjára utaló T1 és T2, vagy csak T1 rövidülés. Csak a két low-grade oligodendroglioma nem mutatott jelintenzitás változást egyik súlyozásnál sem, annak ellenére, hogy Gd halmozás jelen volt. A T1-súlyozott képeken a jelintenzitás fokozódást (halmozást) könnyen lehetett detektálni, emellett

a vas akkumuláció leginkább a GRE T2*-súlyozott felvételeken ábrázolódott jelintenzitás csökkenés formájában (1. és 2. ábra). A 15 agytumorból 13 esetben a ferumoxtran jelintenzitás változások közel egybe estek a Gd halmozásos területekkel, de három betegben olyan régiókban is detektáltunk ferumoxtran halmozást, ahol Gd halmozás nem ábrázolódott (2. ábra). A 6 órás és 24 órás képeket összehasonlítva a ferumoxtran progresszív akkumulációjára utaló szignifikáns jelintenzitás fokozódást lehetett látni ($P < 0.05$), valamint a halmozás kiterjedése is nagyobb lett a későbbi képeken. A hosszú plazma felezési idő (24-30 óra) és a ferumoxtran kis mérete lehetővé teszi, hogy ez az USPIO áthatoljon a károsodott vér–agy-gáton és a tumorban felhalmozódjon.



1. ábra. **A.** SE T1-súlyozott és **B.** FSE T2-súlyozott és GRE T2*-súlyozott MR képek összehasonlítása 15 agytumoros betegben. Átlag normalizált jelintenzitás értékek standard hibával a hiányzó, a minimális és a maximális ferumoxtran (Combixex) halmozásos tumor régiókban, valamint a tumor körüli agyban (brain around tumor; BAT).

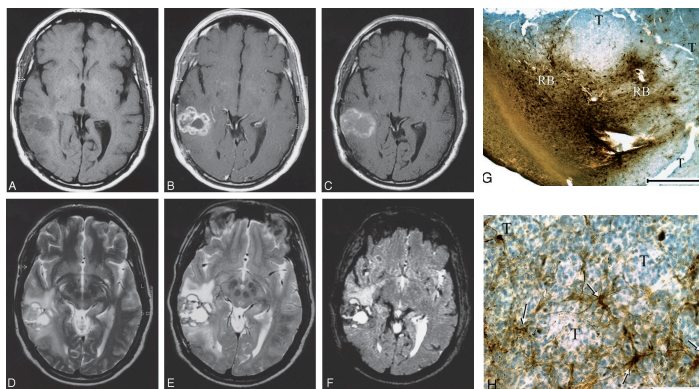
(A) szignifikáns különbségek; **a:** Gd > prekontraszt, **b:** Gd > ferumoxtran, **c:** Gd vagy ferumoxtran > prekontraszt, **d:** ferumoxtran > prekontraszt.

(B) szignifikáns különbségek; **a és c:** T2 ferumoxtran < T2 prekontraszt, **b és d:** T2* ferumoxtran < T2 ferumoxtran

Ugyanakkor a ferumoxides nem okozott érdemi jelintenzitás változást, így ez nem alkalmazható intrakraniális tumorok MR vizsgálatára. Ennek

oka valószínűleg az, hogy a ferumoxides nagyobb és heterogénebb részecske mérettel rendelkezik mint a ferumoxtran, valamint a vékony és inkomplett dextrán burok miatt gyorsan opsonizálódik a keringésben és ezért rövid plazma felezési idővel rendelkezik.

A szövettani vizsgálat elsősorban a tumor periferiáján mutatott intenzív vasfestődést és a celluláris uptake döntően fibrilláris nyúlványokkal rendelkező parenchymális sejtekben (astrocyta morfológiának megfelelően) volt kimutatható (2. ábra).



2. ábra. Anaplasztikus oligodendroglioma.

A és B, Natív (A) és Gd-halmozásos (B) SE T1-súlyozott képeken jobb hátsó temporális tumor látható intenzív, lobulált perifériás halmozással és nem-halmozó centrális területtel.

C, 24 órával a ferumoxtran infúzió után, a SE T1-súlyozott kép jelentős jelintenzitás fokozódást mutat hasonló lokalizációban, de kisebb mértékű perifériás lobuláltsággal a Gd-halmozáshoz képest. Az is megfigyelhető, hogy a Gd-t nem halmozó centrális tumorrész izointenzív lett a fehérállománnyal, ami ferumoxtran akkumulációra utal.

D–F, FSE T2-súlyozott kép ferumoxtran infúzió előtt (D) valamint FSE T2-súlyozott (E) és GRE T2*-súlyozott képek (F) 24 órával ferumoxtran infúzió után heterogén jelintenzitású tumort mutatnak perifériás csökkent jelintenzitással, ami a GRE T2* képen sokkal intenzívebb. Az alacsony jelintenzitású területek eloszlása hasonló a SE T1-súlyozott képen (C) látható fokozott jelintenzitású területekhez.

G és H, Szöveti vasfestés (DAB-Perls) mikrofotói. A G képen (eredeti nagyítás x7.5; a szakasz 1 mm-t jelez) centrálisan a tumor (T) és körülötte perifériásan a tumor–reaktív agy határ (reactive brain; RB) látható, utóbbi helyen intenzív barna vasfestődéssel. A H képen (eredeti nagyítás x100; a szakasz 0.1 mm-t jelez) a tumor–reaktív agy határon a sejteken belüli vas inkább fibrilláris nyúlványokkal rendelkező parenchymális sejtekben (nyilak), mint a kerek tumorsejtekben (T) látható.

4.2. II. vizsgálat

A ferumoxtran infúzió után 24 órával készült MR felvételeken az összes tumor (Gd halmozás jelen volt) mutatott az USPIO akkumulációjára utaló T1 és T2 rövidülési effektust. Egy betegben a 0.15 T intraoperatív MR berendezéssel is egyértelmű halmozás ábrázolódott. A hétből öt esetben olyan területeken is lehetett ferumoxtran halmozást látni, ahol Gd halmozás nem volt jelen. A ferumoxtran halmozás vagy kiterjedtebb volt mint a Gd-halmozó fő tumor massa, vagy új területeken jelent meg extra léziókat mutatva. Az egyik ilyen esetben az extra ferumoxtran-halmozó léziók helyében az 5 hónappal később készített kontroll MR vizsgálaton Gd-halmozó tumorerő jelentek meg.

A postoperatív MR vizsgálatokon a hétből négy esetben lehetett reziduális ferumoxtran-halmozó területeket látni. A maradék három tumor esetében reziduumot nem lehetett pontosan megítélni, részben az alkalmazott hemosztázis (H₂O₂, Surgicel) és vérdegradációs termékek USPIO-hoz hasonló jelintenzitása miatt, részben pedig a műtét következtében az adott régiót érintő kifejezett morfológiai változások miatt. Valamennyi reziduális ferumoxtran-halmozó terület normalizált jelintenzitása fokozott maradt, és akár a ferumoxtran infúzió után 5 nappal is könnyen detektálható volt (2. táblázat, 3. ábra).

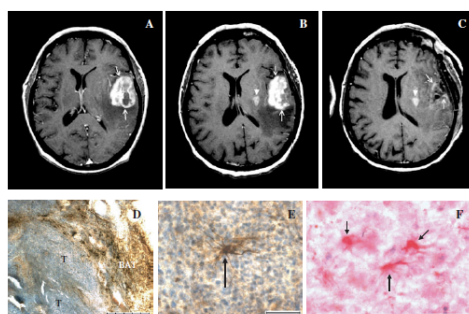
2. táblázat. A pre- és postoperatív ferumoxtran-halmozásos SE T1-súlyozott képeken mért normalizált jelintenzitás* az egyes ROI-kban, valamint a műtét közben alkalmazott anyagok.

Beteg Sor- szám	Preop. SI tumor	Postoperatív SI				Hemosztázis				Kemo- terápia Parenchy- mális Gliadel
		Rezi- duális terület	Rezek- ciós üreg középe	Rezek- ciós üreg pereme	Extra- axiális folyadék	Parenchymális			Epi- durális	
#						H ₂ O ₂	Surgi- cel	Gel- foam	Gel- foam	
1	↑	?	↑↑	↑	↑↑	+	+	-	-	-
2	↑↑	↑	↑	↑↑	↑	-	+	-	-	+
3	↑	↑	↑	↑	↑	+	+	+	+	-
4	↑	?	↓	↑	↑	+	+	-	+	-
5	↑	?	↓	↑	→	+	+	-	+	-
6	↑	↑	↓		↑	-	+	+	-	-
7	↑	↑	↑	nincs mérve	↑↑	-	-	+	-	-

Magyarázat: +: használtak, -: nem használtak, ↑: fokozott (>1.0 and <2.0), ↑↑: erősen fokozott (≥2.0), →: izointenzív (= 1.0), ↓: csökkent (< 1.0) normalizált jelintenzitás (SI).

? reziduum nem volt egyértelmű, mivel a műtét után jelentős morfológiai változás jött létre az érintett területben és a rezekciós üreg peremének fokozott jelintenzitása véres hemosztatikus anyagtól vagy reziduális ferumoxtrantól is származhatott.

*A jelintenzitást a normális fehérállománnyal normalizáltuk.



3. ábra. Glioblastoma

A. Gadolínium-halmozásos SE T1-súlyozott képen bal oldali fronto-laterális nagy halmozó tumor (nyilak) látható.

B. 24 órával a ferumoxtran infúzió után, preoperatív SE T1-súlyozott kép intenzív ferumoxtran halmozást mutat a tumorban (nyilak). Ezen kívül egy új, extra ferumoxtran-halmozó terület is megjelent a fő tumor massa

mellett mediálisan a putamen területében (nyílhegy). Ezen MR vizsgálat után 4 órán belül műtetre került sor.

C. 5 nappal a ferumoxtran infúzió után és 4 nappal a műtét után, postoperatív SE T1-súlyozott képen a reziduális ferumoxtran-halmozó terület a putamenben még mindig egyértelműen és tisztán ábrázolódik (nyílhegy). Az üreg peremének egyes részei fokozott jelintenzitást mutatnak (nyílak) (Surgicelt használtak).

D és E. Vasfestéses (DAB-Perls) mikrofotók. A D képen (eredeti nagyítás x25; a szakasz 0.5 mm-t jelez) intenzív vasfestődés látható a tumor körüli agyállományban (brain around tumor; BAT), de a tumorban (T) nem. Az E képen (eredeti nagyítás x200; a szakasz 0.05 mm-t jelez) egy reaktív sejt denz vasfestődést mutat (nyíl), míg a tumor sejtekben csak minimális festődés (vasfelvétel) ábrázolódik.

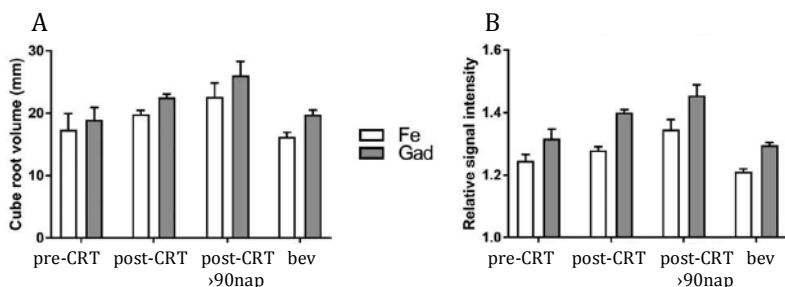
F. GFAP immuncitokémiai festés mikrofotója. A GFAP-pozitív astrocyták ugyanolyan morfológiát mutatnak, mint a vas-pozitív sejtek az E képen (eredeti nagyítás x200; a szakasz 0.05 mm-t jelez).

Hisztokémia: vas felvétel elsősorban a reaktív sejtekben (makrofágok és reaktív astrocyták) a tumor-agyszövet határon, nem pedig a tumorsejtekben ábrázolódott (3. ábra).

4.3. III. vizsgálat

Erős korrelációt lehetett kimutatni a két KA volumenének köbgyök értékei (D) ($r=0.7979$, $P<0.0001$), és jelintenzitásai (SI) között ($r=0.5362$, $P<0.0001$). Az összes MR vizsgálatot együttesen figyelembe véve, a halmozás D 13.83%-kal, míg az SI 7.24%-kal volt kisebb ferumoxytollal, mint gadoteridollal ($P<0.0001$ mindkét esetben). A négy betegcsoportban a két KA D és SI relatív különbségei között nem volt szignifikáns különbség (D, $P=0.7905$ és SI, $P=0.3725$) (4. ábra). Ezen kívül, a KA-k D és SI relatív különbségét sem a bevacizumab (D: $P=0.5234$, SI: $P=0.2442$), sem a szteroid (D: $P=0.3774$, SI: $P=0.0741$) terápia nem változtatta meg jelentősen. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a két KA a terápiás követés sorás hasonlóan viselkedik, vagyis, ha a gadoteridol halmozása

megváltozik, akkor a ferumoxytol halmozása követi azt.



4. ábra. A két KA-halmozás köbgyök volumene (A) és jelintenzitása (B) a különböző betegcsoportokban. A négy betegcsoportban a két KA köbgyök volumenének és jelintenzitásának relatív különbségei nem mutattak szignifikáns különbséget. Fe: ferumoxytol; Gad: gadoteridol.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A ferumoxides (SPIO) nem, de a ferumoxtran (USPIO) alkalmazható iv. MR kontrasztanyagként intrakraniális tumorokban. A ferumoxtran akkumulációja progresszív, a jelintenzitás változások a 24 órás MR vizsgálatokon erősebbek és nagyobb kiterjedésűek, mint a 6 órás képeken, valamint legjobban a SE T1- és GRE T2*-súlyozott képeken detektálhatók.
2. Malignus tumorokban a ferumoxtran olyan extra területeken is mutathat halmozást (a Gd-halmozó tumor közelében vagy attól távol), ahol Gd halmozás nem detektálható, mely korai patológiás folyamatot jelez.
3. A postoperatív képeken a reziduális ferumoxtran-halmozó területek perzisztáló, könnyen detektálható fokozott T1 jelintenzitást mutatnak 2-5 nappal az USPIO infúziója után is, ami lehetővé teszi reziduális

tumor értékelését (intra- és postoperative) ismételt KA adása és zavaró Gd halmozás nélkül. A ferumoxtran halmozás alacsony térerejű intraoperatív (0.15 T) MR-en is jól látható.

4. A perzisztáló és extra területeken is megjelenő ferumoxtran halmozásért valószínűleg a következő mechanizmus a felelős: a hosszú plazma felezési idő (24 – 30 óra) lehetővé teszi a nanorészecskék kóros vér-agy-gáton keresztüli lassú átjutását, amit azután intracelluláris akkumuláció követ.
5. A hisztokémiai vizsgálat extra- és intracellulárisan mutatta a vasat, főleg a tumor perifériás részén. Az intracelluláris vasfelvétel elsősorban a reaktív sejtekben (makrofágok, reaktív astrocyták), nem pedig a tumorsejtekben látható. Az USPIO részecskék egyedülálló KA-k, mivel mind MR vizsgálattal, mind fénymikroszkóppal (sőt elektronmikroszkóppal is) leképezhetők.
6. A második generációs USPIO, a ferumoxytol és a gadoteridol halmozás volumenei és jelintenzitásai közötti korreláció, valamint az az eredmény, hogy a terápiás követés során a két KA hasonlóan viselkedik, fontos lépés afelé, hogy a ferumoxytol alternatív MR KA-ként elfogadásra kerülhessen. Mindazonáltal, további vizsgálatok szükségesek annak kiderítésére, hogy a ferumoxytol dózisa és a képalkotás időzítése hogyan befolyásolja pontosan a késői MR képeken a tumor halmozást és ennek milyen klinikai jelentősége van.

6. A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Várallyay P**, Nesbit G, Muldoon LL, Nixon RR, Delashaw J, Cohen JI, Petrillo A, Rink D, Neuwelt EA. (2002) Comparison of two superparamagnetic viral-sized iron oxide particles ferumoxides and ferumoxtran-10 with a gadolinium chelate in imaging intracranial tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23(4): 510-519. **IF: 2.463**
2. Neuwelt EA, **Várallyay P**, Bago AG, Muldoon LL, Nesbit G, Nixon R. (2004) Imaging of iron oxide nanoparticles by MR and light microscopy in patients with malignant brain tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 30(5): 456-471. **IF: 3.402**
3. Muldoon LL, **Várallyay P**, Kraemer DF, Kiwic G, Pinkston K, Walker-Rosenfeld SL, Neuwelt EA. (2004) Trafficking of superparamagnetic iron oxide particles (Combix) from brain to lymph nodes in the rat. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 30(1):70-79. **IF: 3.402**
4. Horváth A, Varallyay CG, Schwartz D, Toth GB, Netto JP, Barajas R, **Várallyay P**, Szidonya L, Firkins J, Youngers E, Fu R, Ambady P, Bogner P, Neuwelt EA. (2018) Quantitative comparison of delayed ferumoxytol T1 enhancement with immediate gadoteridol enhancement in high grade gliomas. *Magn Reson Med*, 80(1):224-230. **IF: 4.082**
5. Varallyay CG, Nesbit E, Horvath A, **Várallyay P**, Fu R, Gahramanov S, Muldon LL, Li X, Rooney WD, Neuwelt EA. (2018) Cerebral Blood Volume Mapping With Ferumoxytol in Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MRI: Comparison to Standard of Care. *J Magn Reson Imaging*, 48(2):441-448 **IF: 3.612**

Idézhető Nemzetközi Absztrakt

6. **Varallyay P**, Varallyay CG, Horvath A, Szidonya L, Fu R, Toth G, Neuwelt EA. (2017) Visualisation of normal and abnormal brain vasculature with different ferumoxytol doses. *53rd Annual Meeting of the American-Society-of Clinical Oncology ASCO, J Clin Oncol* 35: (S15) (abstr e13517)

7. A DISSZERTÁCIÓ TÉMAKÖRÉN KÍVÜLI KÖZLEMÉNYEK

1. Berényi Ervin, Kövér Ferenc, **Várallyay Péter**, Szikora István. (2017) Az optimális betegkiválasztást támogató képalkotó diagnosztika alapelvei akut ischaemiás stroke-ban. *Magyar Radiológia*, 91:(2): 79-90.
2. Téglási V, Reiniger L, Fábíán K, Pipek O, Csala I, Bagó AG, **Várallyay P**, Vízkeleti L, Rojkó L, Tímár J, Döme B, Szállási Z, Swanton C, Moldvay J. (2017) Evaluating the significance of density, localization, and PD-1/PD-L1 immunopositivity of mononuclear cells in the clinical course of lung adenocarcinoma patients with brain metastasis. *Neuro Oncol*, 19(8): 1058-1067. *IF: 9.384*
3. Fábíán K, Gyulai M, Furák J, **Várallyay P**, Jäckel M, Bogos K, Döme B, Pápay J, Tímár J, Szállási Z, Moldvay J. (2016) Significance of Primary Tumor Location and Histology for Brain Metastasis Development and Peritumoral Brain Edema in Lung Cancer. *Oncology*, 91(5):237-242. *IF: 2.262*
4. **Várallyay P**. (2014) Újdonságok és új lehetőségek az agydaganatok radiológiai diagnosztikájában. Novelties and new possibilities in radiological diagnostics of brain tumors. *Magy Onkol*, 58(4):261-268.
5. Szűcs Anna, Barcs Gábor, Winkler Gábor, Soós Zsuzsanna, Folyovich András, Kelemen Anna, **Várallyay Péter**, Kamondi Anita. (2014) Anti-glutamate-decarboxilase antibodies: A liaison between localisation related epilepsy, stiff-person-syndrome and type-1 diabetes mellitus. *Ideggyogy Sz*, 67(7-8): 269-271. *IF: 0.386*
6. Bagó GA, **Várallyay P**, Osztie E, Fedorcsák I. (2013) Tumort utánzó barrierzavarok a neuroonkológiai terápia során. Treatment-induced tumor-like lesions in the course of neurooncological therapy. *Magy Onkol*, 57(4):240-250.
7. Szucs A, **Várallyay P**, Osztie E, Papp E, Sólyom A, Finta L, Varga D, Barcs G, Holló A, Kamondi A. (2012) Clinical experiences with Creutzfeldt-Jakob disease: three case studies. *Ideggyogy Sz*, 65(11-12):401-410. *IF: 0.348*

8. **Várallyay Péter.** (2011) Az agydaganatok – Onco update, 2010. *Magyar Radiológia, 85(1-2):8-24.*
9. **Várallyay Peter.** Az agydaganatok képkeltő diagnosztikája. In Bodoki Gy (szerk.), *Onco Update 2009. Melania Kiadó Kft, Budapest 2009: 142-169.*
10. Neuwelt EA, Guastadisegni PE, **Várallyay P**, Doolittle ND. (2005) Imaging changes and cognitive outcome in primary CNS lymphoma after enhanced chemotherapy delivery. *AJNR Am J Neuroradiol, 26(2):258-265.* IF: 2.525
11. Osztie É, **Várallyay P**, Doolittle ND, Lacy C, Jones G, Nickolson HS, Neuwelt EA. Combined Intraarterial Carboplatin, Intraarterial Etoposide Phosphate, and IV Cytosine Chemotherapy for Progressive Optic-Hypothalamic Gliomas in Young Children. (2001) *AJNR Am J Neuroradiol, 22(5):818-823.* IF: 2.240
12. Kiss Zs, **Várallyay P**, Fazekas P, Kajári É. (1998) High resolution CT signs of pulmonary Histiocytosis-X. *Magyar Radiológia, 72(4):99-102.*