

# Praktická výučba nukleárnej medicíny

Modul 2, časť 3

Funkčné zobrazenie neuroendokrinných neoplázií



# Metódy nukleárnej medicíny v endokrinológii

## Štítna žľaza

- Scintigrafia štítnej žľazy
- Scintigrafické sledovanie karcinómu štítnej žľazy
- Liečba tyreotoxikózy a karcinómu štítnej žľazy rádiojódom

## Prištítne telieska

- Scintigrafia prištítnych teliesok

## Neuroendokrinné nádory

- Funkčné zobrazenie neuroendokrinných nádorov
- Metabolická liečba neuroendokrinných nádorov

# Neuroendokrinné neoplázie (NEN)

- NEN sú heterogénnou skupinou nádorov
- Pri ich diagnostickom a terapeutickom manažmente zohráva nukleárna medicína dôležitú úlohu
- NEN:
  - Ekto / entodermálny pôvod
  - Variabilná diferenciácia a stupeň malignity
  - Sekrečný / nesekrečný charakter
  - Malá veľkosť a multilokulárny výskyt
  - Často sú súčasťou dedičných syndrémov (MEN-1, MEN 2 ...)
- Rádiofarmaká:
- Pre variabilný charakter NEN je k dispozícii viac rádiofarmák vhodných na ich funkčné zobrazenie

# Neuroendokrinné neoplázie ekto/entodermového pôvodu

Typ NEN	Miesto v diagnostickej stratégii (I-II-III)*		
	<sup>68</sup> Ga-somatostatínové analógy	<sup>18</sup> F-DOPA	<sup>18</sup> F-FDG
Foregut NEN	I	Nie je indikovaný	I
Midgut NEN	I	I	II
Hindgut-NEN	II	II	I
Hyperinzulinizmus u detí**		I	

\*I: 1. línia, II: 2. línia, III: 3. línia

\*\*nie je neuroendokrinná neoplázia, ale hyperplázia beta buniek pankreasu

# Neuroendokrinné neoplázie neuroektodermového pôvodu (z neurálnej lišty)

Typ NEN	Miesto v diagnostickej stratégii (I-II-III)*		
	<sup>68</sup> Ga-somatostatínové analógy	<sup>18</sup> F-DOPA	<sup>18</sup> F-FDG
Medulárny karcinóm štítnej žľazy	III najmä ak prichádza do úvahy liečba somatostatínovými analógmi	U pacientov s vysokou sérovou koncentráciou kalcitonínu: I U pacientov s vysokou sérovou koncentráciou CEA: II	U pacientov s vysokou sérovou koncentráciou kalcitonínu: II U pacientov s vysokou sérovou koncentráciou CEA: I
Feochromocytóm	II/III	S mutáciou SDHD : I S mutáciou SDHB : II	S mutáciou SDHD : II S mutáciou SDHB : I
Paraganglióm	V oblasti hlavy a krku I V oblasti brucha a panvy II	V oblasti hlavy a krku II V oblasti brucha a panvy I	V oblasti hlavy a krku III V oblasti brucha a panvy III
Neuroblastóm		I	Vyšší vek, pokročilé štádium, amplifikácia MYCN I

\*I: 1. lúnia, II: 2. lúnia, III: 3. lúnia

# Neuroendokrinná neoplázia (NEN) vs. Neuroendokrinný tumor (NET)

- **Neoplázia:** typ abnormálneho a nadmerného rastu tkaniva  
Rast novotvaru nie je koordinovaný s rastom normálneho okolitého tkaniva a abnormálne rastie, aj keď je pôvodný spúšťač odstránený.  
Tento abnormálny rast zvyčajne (ale nie vždy) tvorí masu. Keď vytvorí masu, môže sa nazývať nádor
- **Tumor:** makroskopická masa patologických buniek
- Pre zvyčajne malé rozmery lézie (nie vždy tvoriace masu) je preferovaným termínom neuroendokrinná neoplázia

# Rádiofarmaká pre PET a SPECT na funkčné zobrazenie NEN

Markery metabolizmu

Analógy somatostatínu

Marker glukózového metabolizmu

Marker katecholamínovej metabolickej cesty

Markery exprese SSTR podtypu 2,5 (obmedzene aj 3)

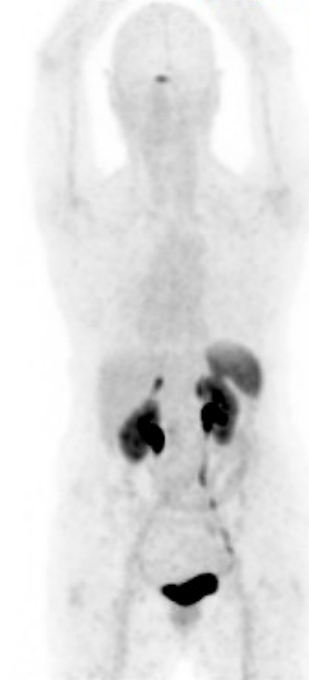
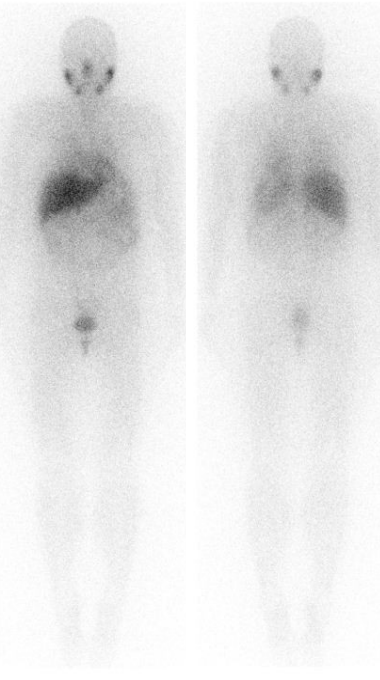
$^{18}\text{F}$ -FDG

$^{18}\text{F}$ -FDOPA

$^{123}\text{I}$ -MIBG

$^{111}\text{In}$ -pentetretotid

$^{68}\text{Ga}$ -edotretotid



Bez terapeutických konsekvencií

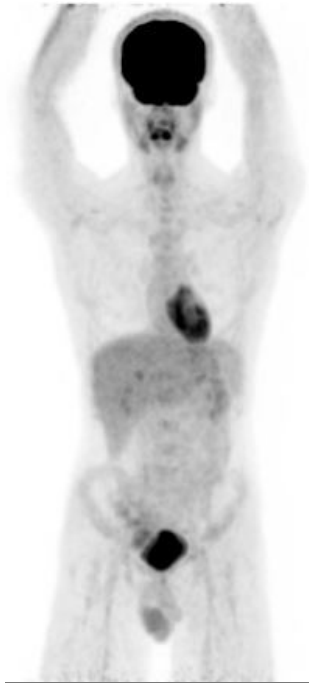
Teranostické rádiofarmaká

# Rádiofarmaká pre PET na funkčné zobrazenie NEN

## Markery metabolizmu

Marker glukózového metabolizmu

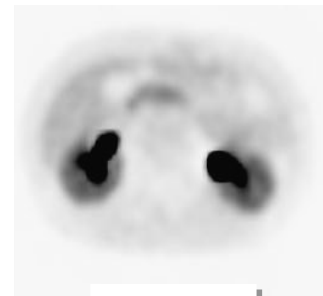
$^{18}\text{F}$ -FDG



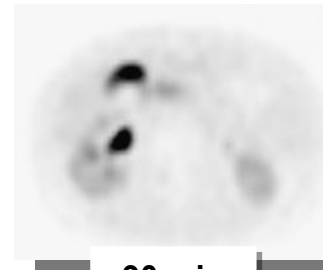
Bez terapeutických konsekvencií

Marker katecholamínovej metabolickej cesty

$^{18}\text{F}$ -FDOPA



15 min

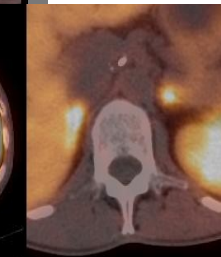
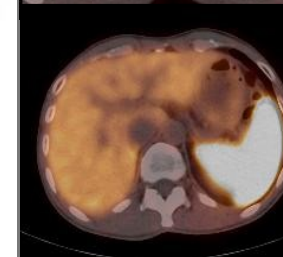
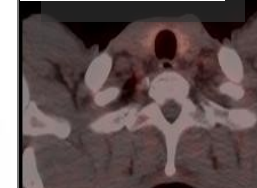
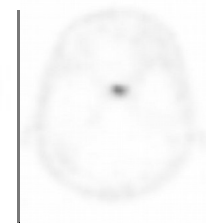


90 min

## Analógy somatostatínu

Marker expresie SSTR podtypu 2,5 (obmedzene aj 3)

$^{68}\text{Ga}$ -edotreotid (DOTATOC)



Teranostické rádiofarmakum



# Navrhovaná diagnostická stratégia podľa typu NEN

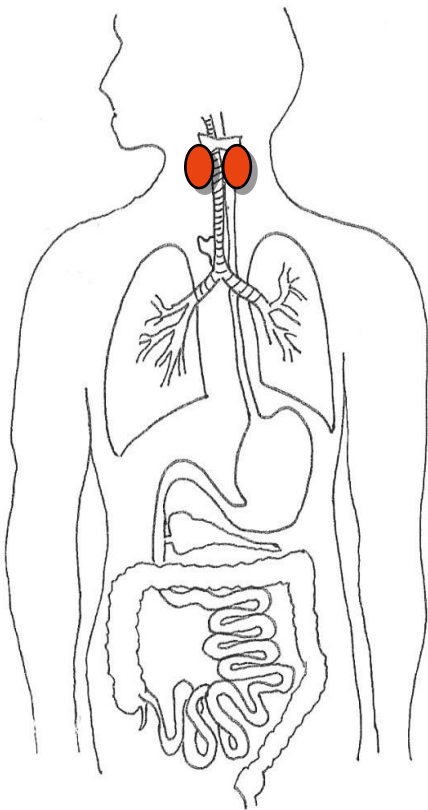
	SRPET	FDOPA	FDG
Medulárny karcinóm štítnej žľazy	III Ak zvažovaná liečba analógmi SST	I Pri ↑↑↑ Ctn	II Pri ↑↑↑ Ctn
		II Pri ↑↑↑ CEA	I Pri ↑↑↑ CEA
Foregut-NEN	I		I
Midgut-NEN	I	I	II
Hindgut-NEN	II	II	I
Feochromocytóm	II/III Ak zvažovaná liečba analógmi SST	I Mutácia SDHD	II Mutácia SDHD
		II Mutácia SDHB	I Mutácia SDHB
Paraganglióm	I Hlavy a krku	II Hlavy a krku	III Hlavy a krku
	II Brucha a panvy	I Brucha a panvy	III Brucha a panvy
CUP NEN	I Ak predpokladaná foregut-NEN	I Ak predpokladaná midgut-NEN	I Na lokalizáciu zle diferencovanej a non-NEN
Neuroblastóm	(Ak zvažovaná liečba analógmi SST???)	I	I Vyšší vek, pokročilé ochorenie, amplifikácia MYCN
Hyperinzulínizmus u detí		I	

I: prvá línia, II: druhá línia, III: tretia línia

Bozkurt et al. 2017, EJNMMI

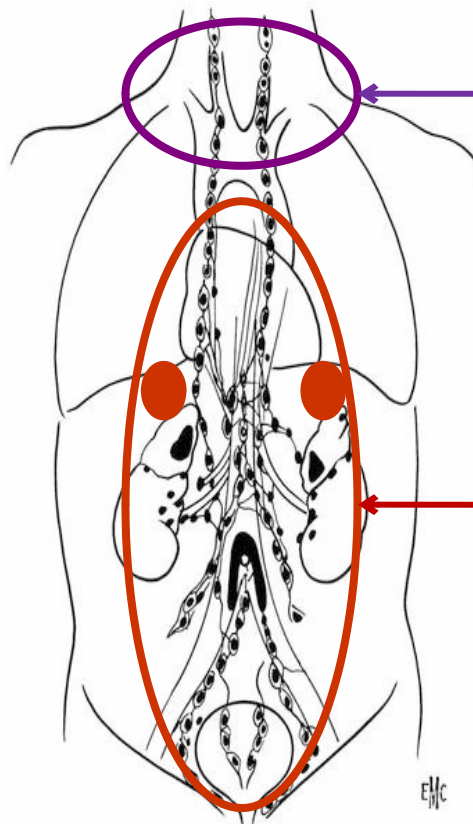
# NEN a ich funkčné zobrazenie metódami nukleárnej medicíny

**Medulárny karcinóm  
štítnej žľazy**



**NEN z autonómneho nervového systému**

- Feochromocytóm a paraganglióm
- Neuroblastóm



## **Hlava-krk**

Zvyčajne nesekrečné (95%)  
Nádory parasymptatikových ganglií: glomus caroticum, vagale, jugulare et tympanicum

## **Hrudník-brucho-panva**

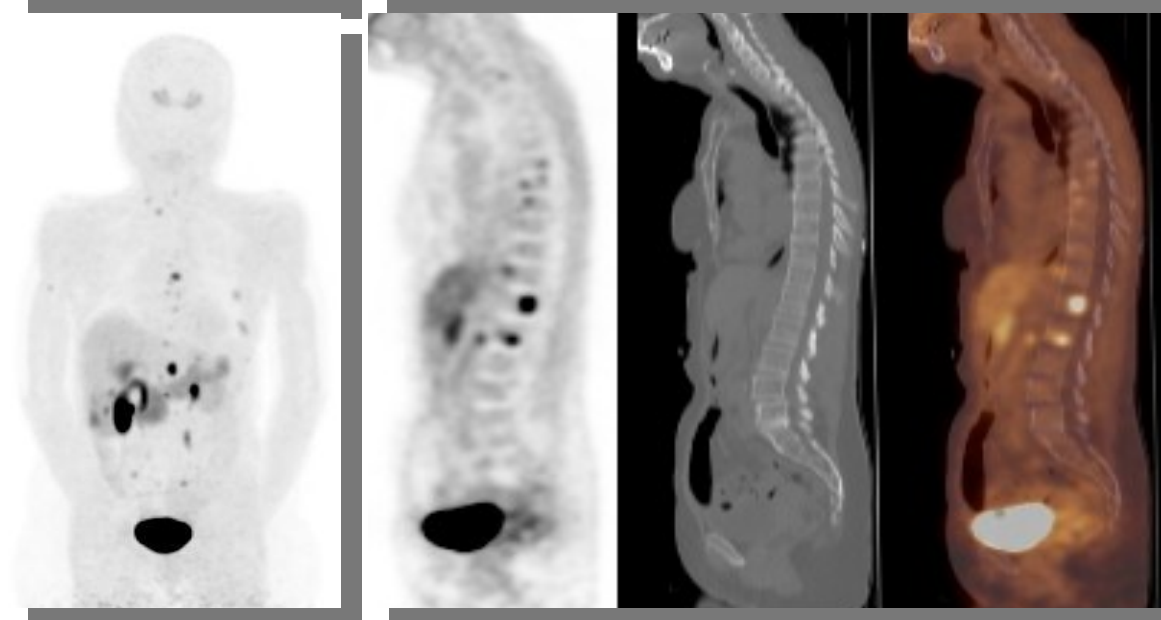
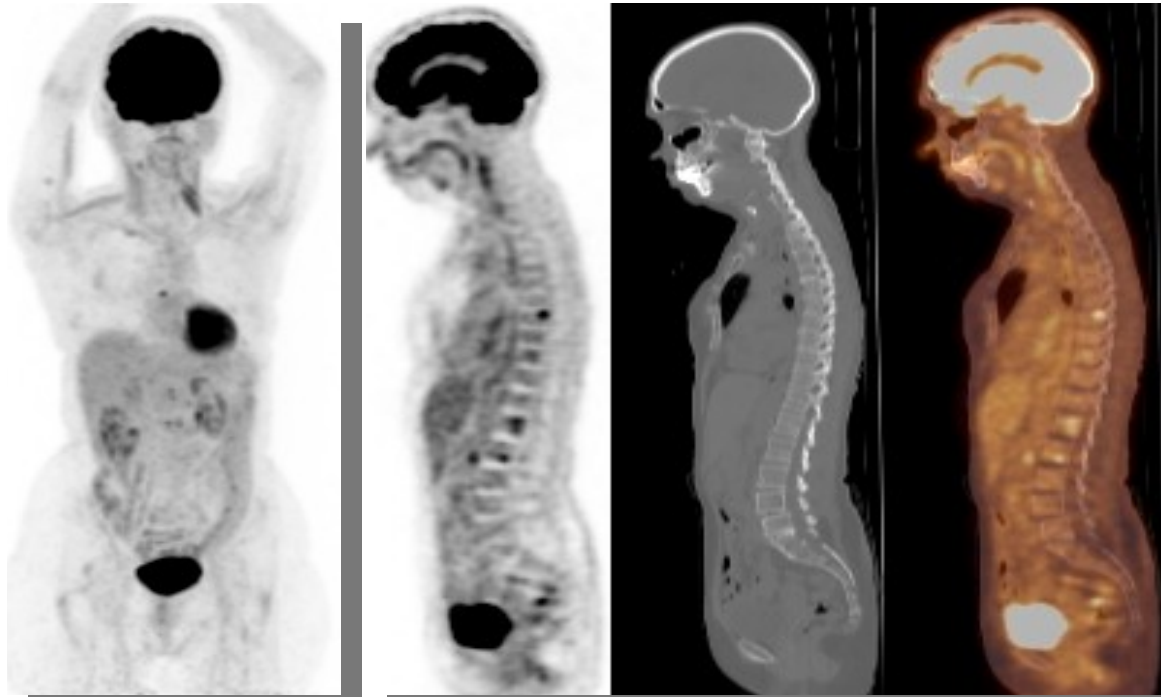
často hormonálne aktívne  
nádory sympatikových ganglií, nadobličiek (feochromocytóm, paraganglióm)

# Navrhovaná diagnostická stratégia podľa typu NEN

	SRPET	FDOPA	FDG
Medulárny karcinóm štítnej žľazy	III Ak zvažovaná liečba analógmi SST	I Pri ↑↑↑ Ctn	II Pri ↑↑↑ Ctn
		II Pri ↑↑↑ CEA	I Pri ↑↑↑ CEA

- FDOPA dosahuje konzistentne najlepšie diagnostické parametre spomedzi všetkých rádiofarmák na funkčné zobrazenie MTC <sup>\*,\*\*</sup>
- V porovnaní s morfológickým zobrazením poskytuje PET/CT s FDOPA výhodu lepšej špecifickosti detekcie <sup>\*,\*\*</sup>
- Celkovo, FDOPA je v súčasnosti najvýhodnejšie rádiofarmakum na detekciu lézií MTC <sup>\*,\*\*</sup>
- lokalizácia perzistentného MTC resp. okultnej recidívy pomocou PET/CT s FDOPA je efektívna pri sérovej hladine Ctn > 150 ng/ml<sup>\*\*\*</sup>
- V prípade negatívneho nálezu PET/CT s FDOPA je indikovaná PET/CT s FDG, najmä pri vysokých alebo rýchlo stúpajúcich sérových hladinách CEA <sup>\*,\*\*</sup>
- Gamagrafia skeletu môže byť nápomocná, ak nie je dostupná PET/CT s FDOPA<sup>\*,\*\*</sup>
- Ak PET/CT s FDOPA ani s FDG neprinesú potrebnú diagnostickú informáciu, indikovaná je SRPET, ak je dostupná <sup>\*,\*\*</sup>

## PET/CT s FDOPA pri MTC



- Biopticky verifikovaná metastáza MTC v krčnej LU u pacientky s dlhoročnou anamnézou metachrónneho IDC vľavo, neskôr vpravo
- CEA 10ng/mL (0-2,5ng/mL)
- Ctn 2000pg/mL (< 8pg/mL)
- Na PET/CT s FDG multimetastatické ochorenie

**FDG=FDOPA**

**Všetky lézie  
zodpovedajú  
metastázam MTC**

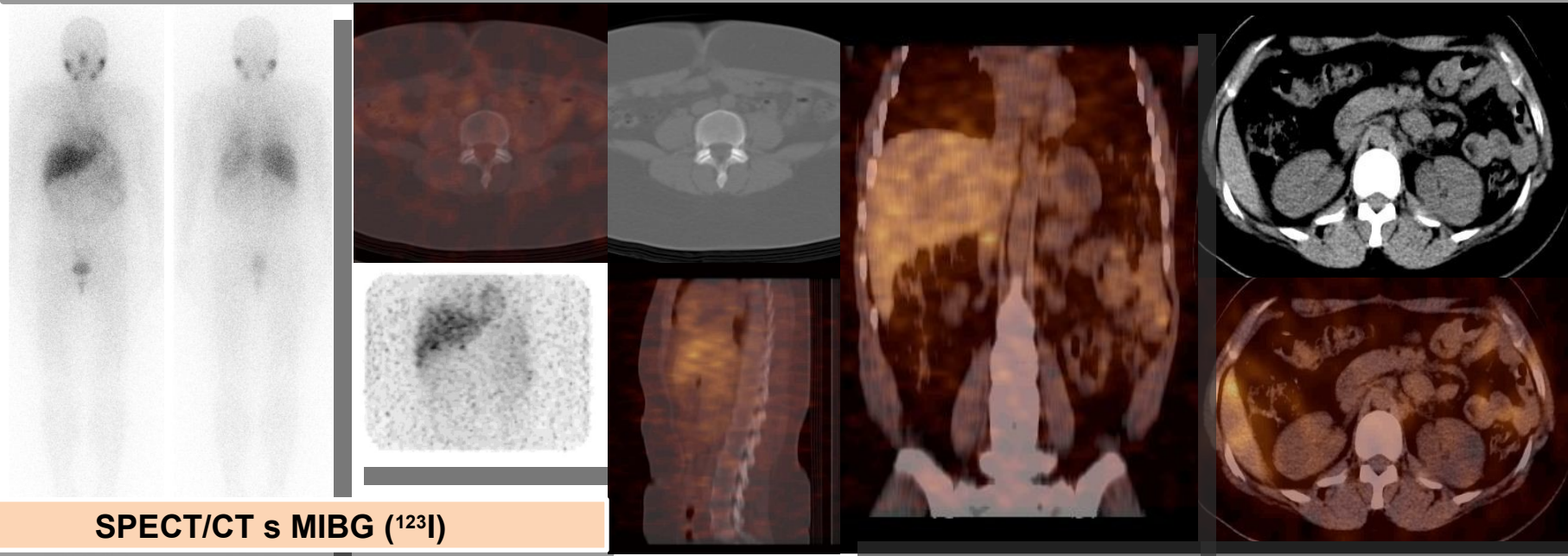
# Navrhovaná diagnostická stratégia podľa typu NEN

	SRPET	FDOPA	FDG
Feochromocytóm	II/III Ak zvažovaná liečba analógmi SST	I Mutácia SDHD	II Mutácia SDHD
		II Mutácia SDHB	I Mutácia SDHB
Paraganglióm	I Hlavy a krku	II Hlavy a krku	III Hlavy a krku
	II Brucha a panvy	I Brucha a panvy	III Brucha a panvy
Neuroblastóm	(Ak zvažovaná liečba analógmi SST???)	I	I Vyšší vek, pokročilé ochorenie, amplifikácia MYCN

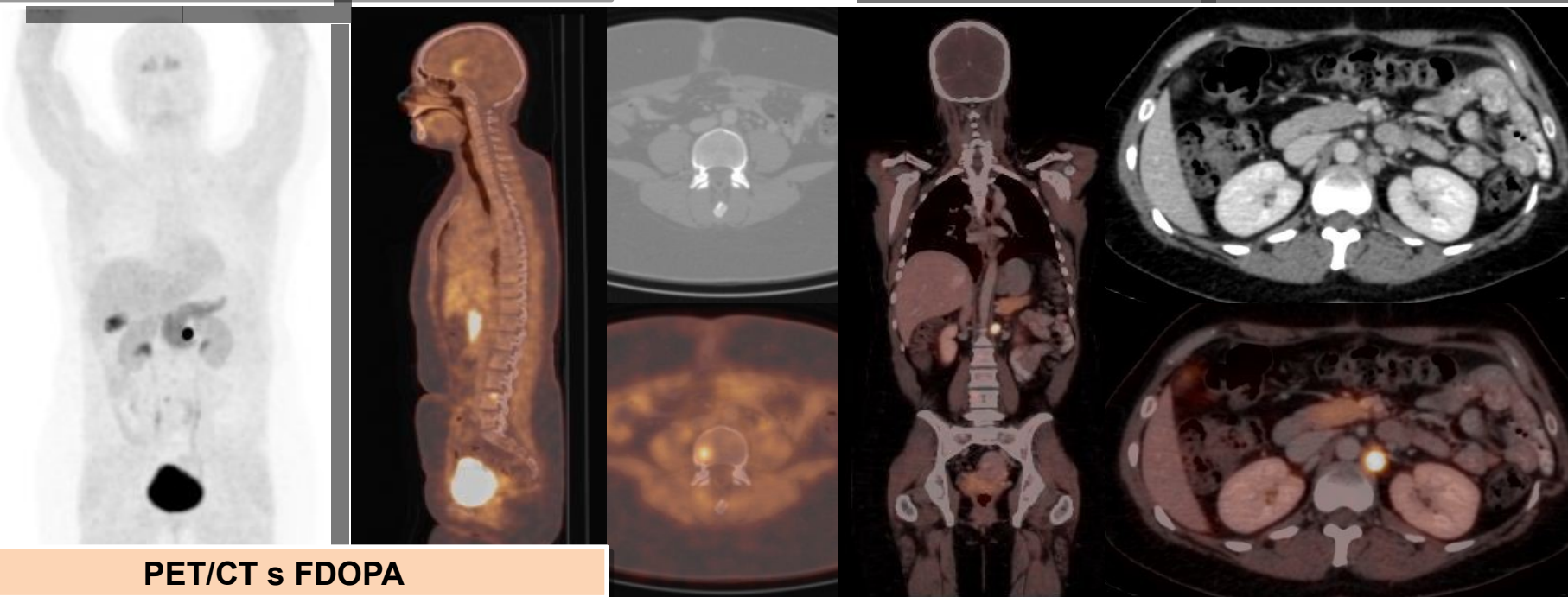
- PET/CT s FDOPA dosahuje dostatočnú diagnostickú presnosť pri všetkých typoch PGL vrátane PGL pri Von Hippel Landauovej chorobe a dosahuje lepšie diagnostické parametre ako <sup>123</sup>I-MIBG, SRS, MRI alebo CT
- Mutácia subjednotky D enzýmu SDH-D je asociovaná s dobrou senzitivnosťou FDOPA pre lézie PGL, naopak mutácia SDH-B je asociovaná s agresívnym fenotypom PGL, obmedzenou senzitivnosťou FDOPA a dobrou senzitivnosťou FDG
- 93% PGL a 73% feochromocytómov exprimujú somatostatínové receptory
- Senzitivnosť SRS je nižšia ako FDOPA, ale vyššia, ako <sup>123</sup>I-MIBG, najmä v prípade PGL hlavy a krku alebo v detekcii metastáz malígneho feochromocytómu
- V tejto klinickej situácii nie sú k dispozícii komparatívne údaje pre FDOPA a SRPET/CT



# Lokalizácia recidívy feochromocytómu



SPECT/CT s MIBG (<sup>123</sup>I)



PET/CT s FDOPA

# NEN a ich funkčné zobrazenie metódami nukleárnej medicíny

## • Gastro-entero-pankreatické NEN

## • (Hyperinzulinizmus u detí)

Histopatológia, histochemia:

- chromogranín A & synaptofyzín: typicky pozitívne
- NSE, CD56: často pozitívne ale nešpecifické
- Ki67 (MIB1; % z 2000 nádorových bb v oblastiach najintenzívnejšej väzby na jadro)

Foregut: od dutiny ústnej po vstup žlčových ciest do duodena

### PREVALENCIA

LARYNX <2- 4%

TÝMUS 2-7%

BRONCHUS 19-24%

ŽALÚDOK 4-11%

DUODENUM 2-8%

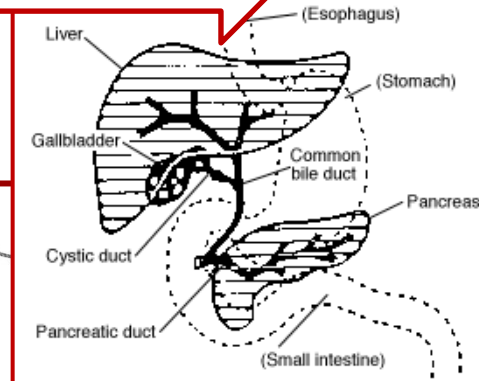
PANKREAS 1-5%

ILEUM 11-25%

COLON 3-7%

APPENDIX 7-9%

REKTUM 5- 14%



FOREGUT

MIDGUT

HINDGUT



2010

**NEN G1, Ki67  $\leq$ 2%**

**NEN G2, Ki67 3-20%**

**NEC G3, Ki67 >20%**  
**MANEC**  
**(=mixed adeno-/NEC)**

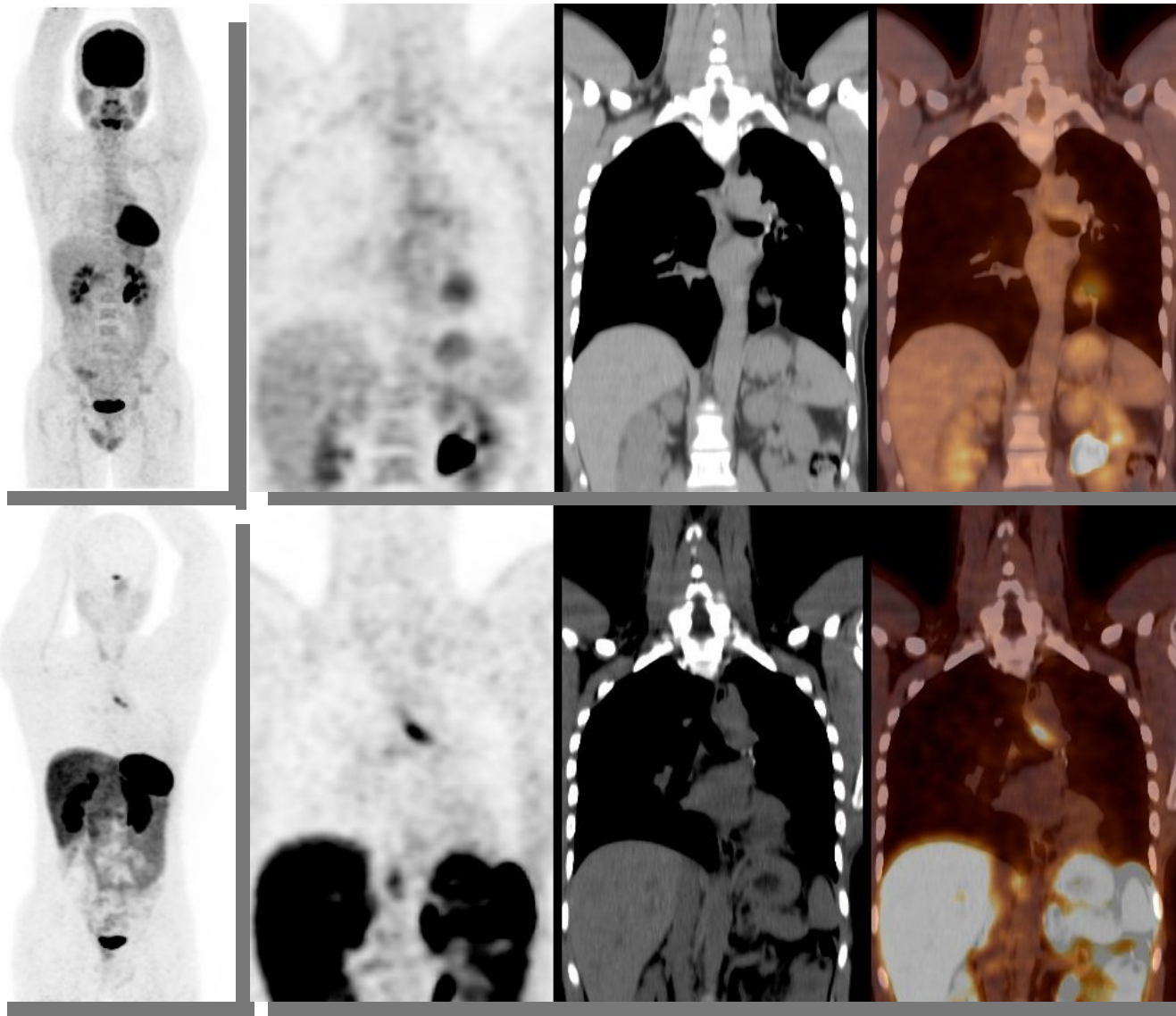
## Navrhovaná diagnostická stratégia podľa typu NEN

	SRPET	FDOPA	FDG
Foregut-NEN	I		I
Midgut-NEN	I	I	II
Hindgut-NEN	II	II	I
Hyperinzulinizmus u detí		I	



# PET/CT s FDG a s edotreotideom ( $^{68}\text{Ga}$ ) pri foregut NEN

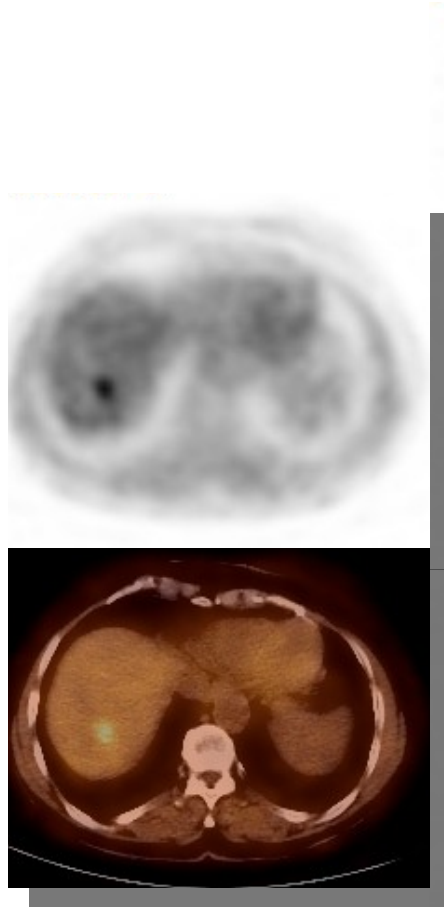
## Lokalizácia recidívy pľúcnej NEN



- Ektopická sekrécia ACTH pľúcnou NEN iníciaľne FDG+
- ľavostranná horná pľúcna lobektómia 2008
- 2015: recidíva Cushingovho syndrómu
- Morfológické zobrazovacie metódy až na možný hemangióm pečene negatívny nález

# Metastatická midgut-NEN

FDOPA zvyčajne lokalizuje viac lézií, ako SRPET



FDOPA



Edotreotid ( $^{68}\text{Ga}$ )

# Hyperinzulinizmus u detí

- Synonymá: CHI, familiárny hyperinzulinizmus, HI, nezidioblasóza (obsolentné), perzistentná hyperinzulinemická hypoglykémia v detstve
- **Podtypy kongenitálneho hyperinzulizmu**  
(diffúzny KATP HI, námahou indukovaný HI, fokálny KATP HI, GDH HI alebo HI/HA, GK HI HNF4A/HNF1A HI, SCHAD HI)
- HI je najčastejšou príčinou ťažkej pretrvávajúcej hypoglykémie u novorodencov, dojčiat a detí
- Incidencia: 1/25 000 - 50 000 narodených
- ≈60% detí s HI je diagnostikovaných počas prvého mesiaca života
- ≈30% je diagnostikovaných v prvom roku a zvyšok neskôr
- Hlavné riziko HI je poškodeniu mozgu, ktorému možno predchádzať včasným liečením a agresívnou prevenciou hypoglykémie
- Aj u liečených detí s HI sa môže vyskytnúť poškodenie mozgu, ak sa HI nerozpozna alebo ak je liečba pri prevencii hypoglykémie neúčinná.

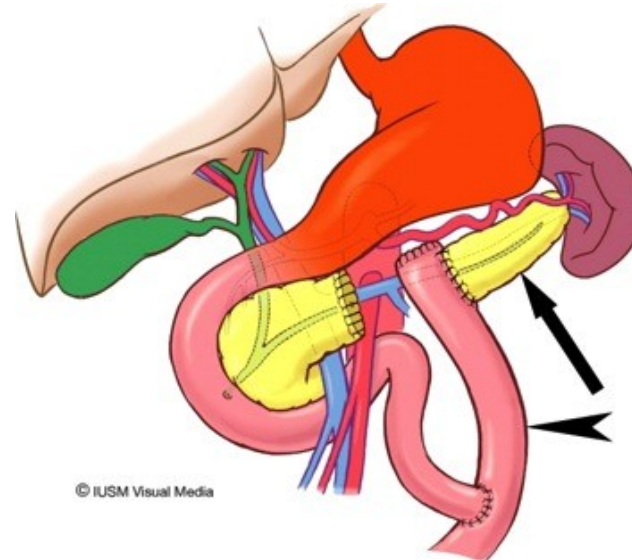
# Hyperinzulinizmus u detí

## Pri vrodenom hyperinzulinizme:

- Je prítomná neadekvátna sekrécia inzulínu,
- Ktorá môže byť
  - ✓ Diffúzna, v celom pankrease: **difúzna forma**
  - ✓ Lokalizovaná v ložisku: **fokálna forma**
- Tieto dve formy sú klinicky neodlíšiteľné

# Hyperinzulinizmus u detí

- Rozlíšenie medzi fokálnou (25 - 30%) a difúznou formou CHI je rozhodujúce:
  - Fokálne formy možno liečiť obmedzenou pankreatektómiou
  - Difúzne formy bývajú rezistentné na liečbu vyžadujú subtotálnu pankreatektómiu
- Väčšina prípadov CHI je sporadická
- V asi 50% prípadov sa v súčasnosti nezistila žiadna genetická abnormalita
- Familiárne formy CHI sú zriedkavé, ale dobre zdokumentované
- Je známych 9 génov je asociovaných s CHI \*, \*\*

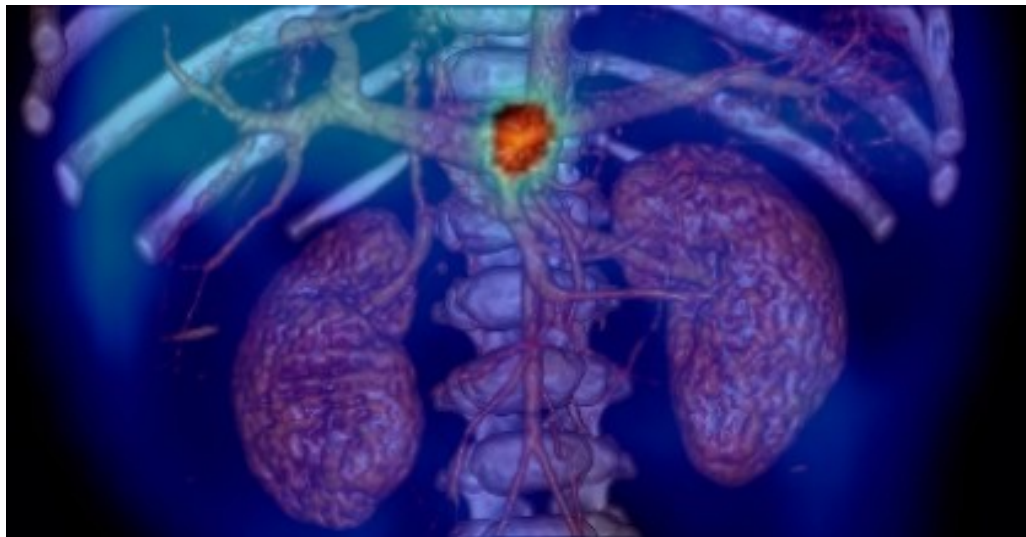


# Hyperinzulinizmus u detí

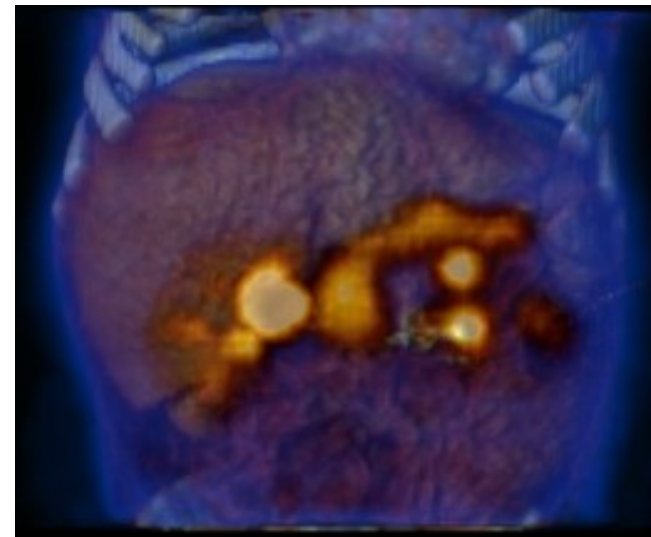
## Fokálne formy CHI:

- Sú makroskopicky neidentifikovateľné počas chirurgického výkonu
- Nie sú detegovateľné morfológickým zobrazovacími metódami (CT, MRI)
- Intervenčné rádiologické techniky s kalciovou stimuláciou a stanovením inzulínémie sú invazívne a realizovateľné len na vysoko špecializovaných pracoviskách
- FDOPA je v súčasnosti najlepším rádiofarmakom pri CHI, hoci s obmedzenou senzitivnosťou pri veľmi malých fokálnych formách; Naopak veľké ložisko pri fokálnej forme môže imitovať difúznu formu
- Cave: fyziologická eliminácia žľčovými cestami a močom

# PET/CT S FDOPA



**Fokálna forma HI**

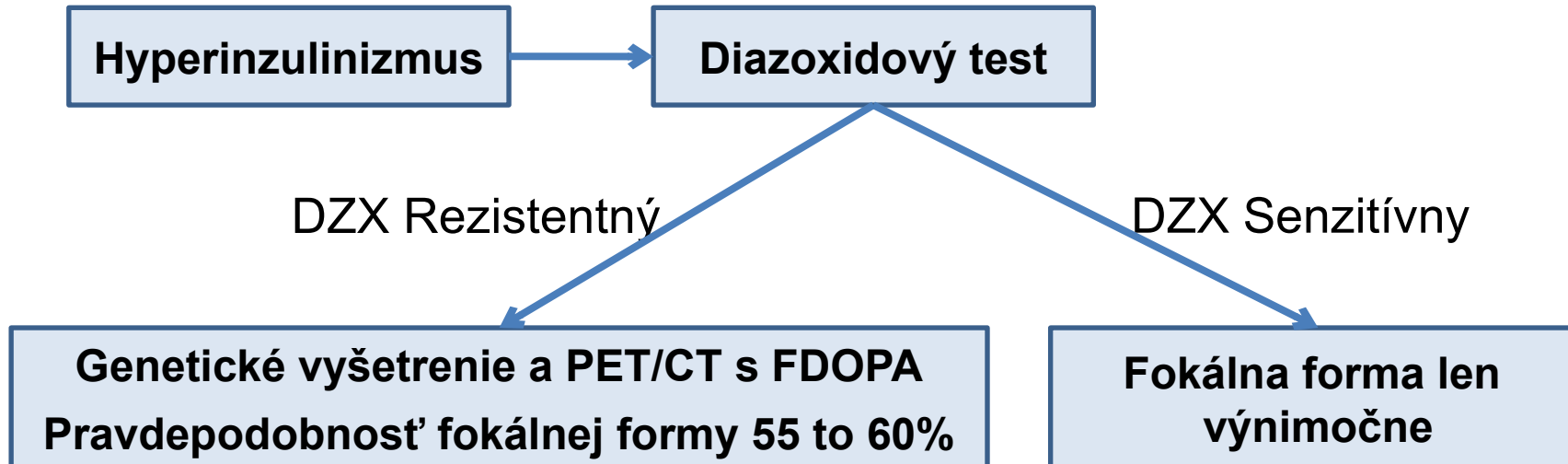


**Difúzna forma HI**



# Indikácia PET/CT s FDOPA

Kľúčový je výsledok diazoxidového (Proglycem) testu



## Diazoxid:

- Môže sa použiť ako vazodilatátor pri liečbe akútnej hypertenzie alebo malígnej hypertenzie
- Inhibuje sekréciu inzulínu otvorením ATP-senzitívneho K<sup>+</sup> kanála beta buniek pankreasu. Používa sa na potlačenie hypoglykémie pri chorobných stavoch, ako je napríklad inzulínóm alebo vrodený hyperinzulinizmus
- Pôsobí ako pozitívny alosterický modulátor glutamátových a kainátových receptorov, čo naznačuje jeho potenciálne použitie ako kognitíva



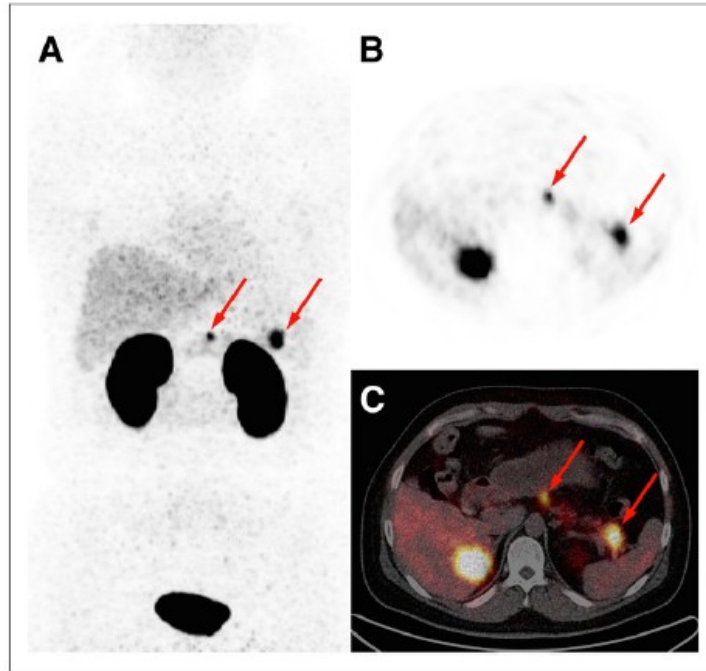
# Realizácia PET/CT s FDOPA



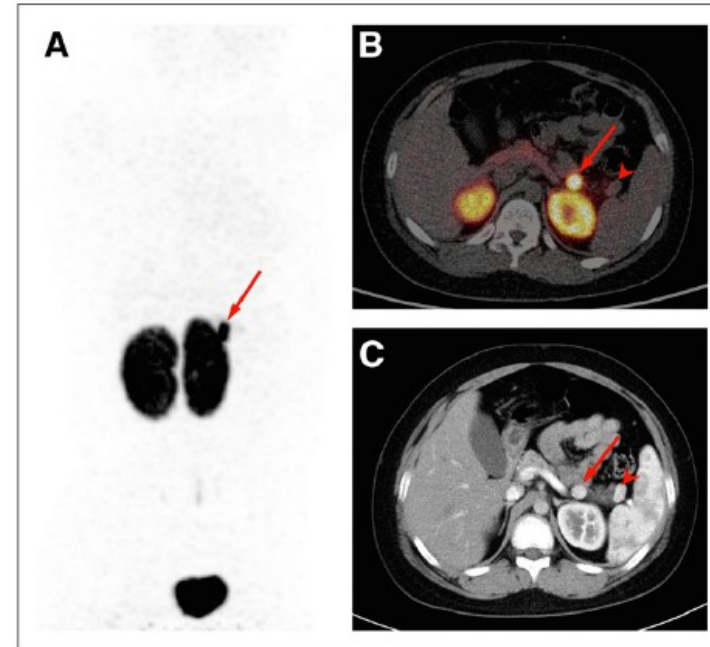
- Pediater/anesteziológ: kontrola glykémie a sedácia/anestéza
  - 4h nalačno, bez reštrikcie cukru a bez vysadenia liečby (okrem glukagónu)
  - i.v. injekcia 4 MBq/kg FDOPA
  - Zobrazenie: 30 min p.i. (pred objavením sa biliárnej eliminácie rádiofarmaka)
- 
- Furosemid +/- na redukciu fyziologickej aktivity v obličkách
  - Imobilizácia v chirurgickej pozícii
  - CE CT
  - Dozimetria: 3 mSv (PET) + 3 mSv (ceCT)

# Radiopharmaceuticals in HI beyond FDOPA?

## **68Ga-NOTA-exendin-4**



**FIGURE 1.** Maximum-intensity-projection (A) and axial PET (B) and axial PET/CT (C) images obtained from patient 33 (37-y-old 97-kg man) 40 min after injection of 18.5 MBq (7  $\mu$ g) of  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-exendin-4 (4 min/bed position). Two lesions with intense focus of uptake are seen in neck and tail of pancreas (arrows), with  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of 10.2 and 17.3. Both lesions were surgically removed and histologically diagnosed as insulinoma. Patient had confirmed diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1.



**FIGURE 2.** Maximum-intensity-projection PET (A) and axial PET/CT (B) images obtained from patient 42 (10-y-old 56-kg boy) 1 h after injection of 48.1 MBq (10  $\mu$ g) of  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-exendin-4. Arrow shows intense focus of uptake in body of pancreas ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ , 27.1), consistent with surgically removed insulinoma. Another lesion in tail of pancreas (arrowhead), possibly intrapancreatic accessory spleen, is photopenic. (C) Arterial-phase contrast-enhanced CT image from same patient. Histologically confirmed insulinoma (arrow) and intrapancreatic accessory spleen (arrowhead) show similarly intense arterial enhancement.

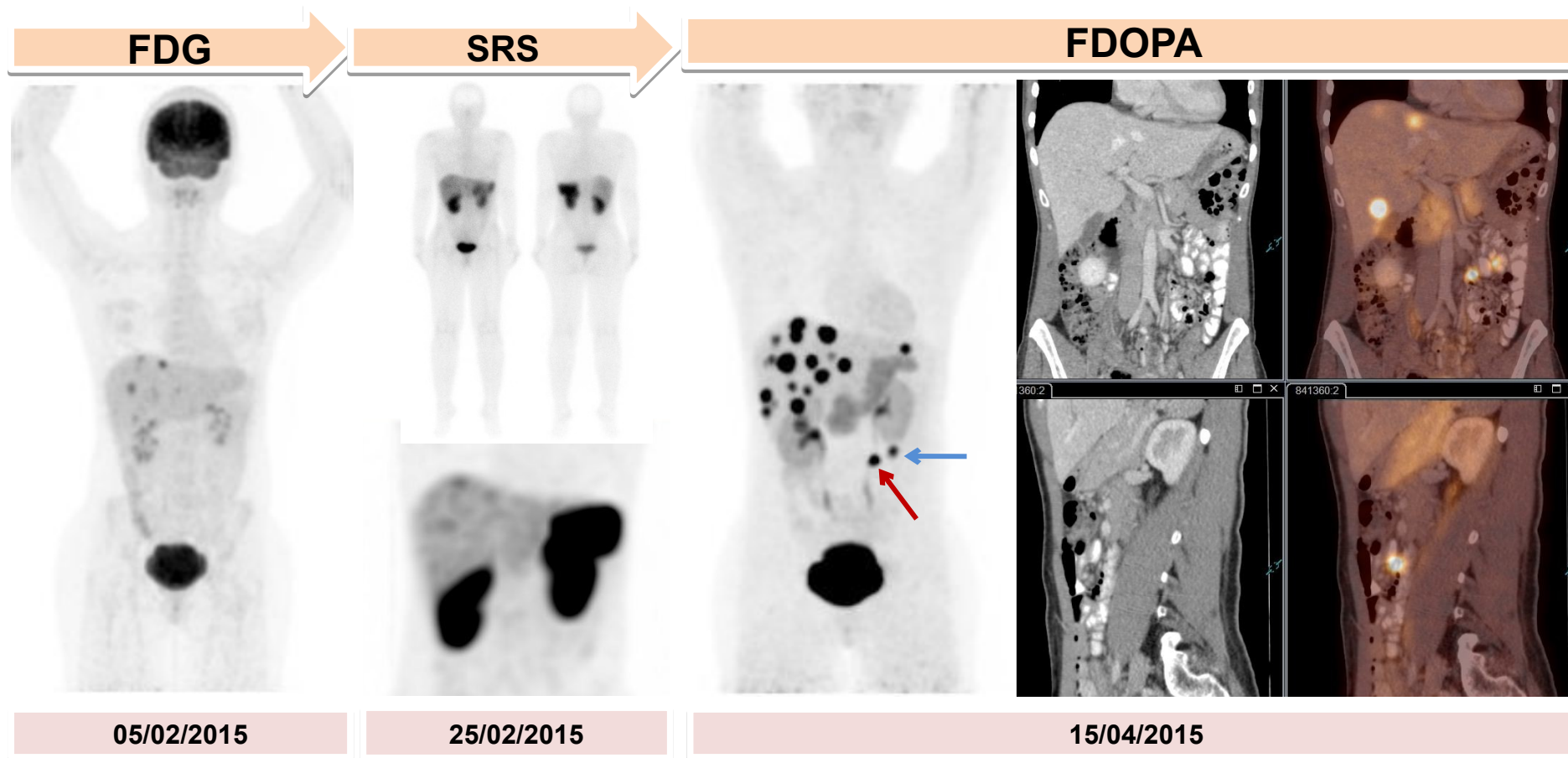
## Navrhovaná diagnostická stratégia podľa typu NEN

	SRPET	FDOPA	FDG
CUP NEN	I Ak predpokladaná foregut-NEN	I Ak predpokladaná midgut-NEN	I Na lokalizáciu zle diferencovanej a non-NEN

- CUP NEN: podľa predpokladaného origa
- FDG pri nediferencovaných formách (+detekcia synchronnej non-NEN malignity?)
- SRPET: variabilné výsledky, komparatívne údaje s FDOPA nie sú k dispozícii

# Metastatická NEN neznámeho pôvodu

42 ročná pacientka, v rámci preventívneho vyšetrenia nález metastatických ložísk v pečeni. Neinvazívna charakterizácia biologických vlastností lézií a lokalizácia origa.



**FDG:** mnohopočetné metastatické lézie v pečeni, bez lokalizácie origa

**pentetrotid:** minimálna denzita SSTR v pečeneňových léziách, bez lokalizácie origa

**FDOPA:** histologicky potvrdené mnohopočetné metastatické lézie v pečeni, primárny nádor v tenkom čreve (→) a mezentériová uzlinová metastáza (→).

# NEN a ich funkčné zobrazenie metódami nukleárnej medicíny

- Preferovanou funkčnou zobrazovacou modalitou NEN je PET
- Rádiofarmaká FDOPA a edotreotid ( $^{68}\text{Ga}$ ) sú explicitne registrované pre funkčné zobrazenie vo vybraných klinických situáciách jednotlivých typov NEN
- Somatostatínová receptorová scintigrafia (SRS) je v lokalizácii lézií NEN a identifikácii terapeutického cieľa pre analógy somatostatínu progresívne nahrádzaná somatostatínovou receptorovou PET (SRPET)
- Scintigrafia s MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) je v lokalizácii lézií NEN progresívne nahrádzaná PET s FDOPA
- Scintigrafia s MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) je indikovaná na overenie prítomnosti terapeutického cieľa, ak je plánovaná liečba MIBG ( $^{131}\text{I}$ )
- FDG nie je explicitne registrovaná pre funkčné zobrazenie NEN, ale umožní lokalizovať zle diferencované resp. synchronne/metachrónne non-NEN



# NEN a ich funkčné zobrazenie metódami nukleárnej medicíny

## dokumentované indikácie

### FDOPA

#### Diagnostika

- lokalizácia hyperplázie beta buniek pankreasu v prípade hyperinzulinizmu u novorodencov a detí
- lokalizácia PGL s mutáciou SDHD
- lokalizácia feochromocytómu a PGL

#### Hodnotenie štádia

- Feochromocytómu a PGL
- Dobre diferencovanej midgut-NEN

#### Lokalizácia recidívy

- Feochromocytómu a PGL
- MTC s elevovanou sérovou hladinou Ctn
- Dobre diferencovanej midgut-NEN
- NEN tráviaceho traktu s negatívnym nálezom SRS

### Edotreotid (<sup>68</sup>Ga)

- Detekcia okultnej NEN pri dokázanej metastáze NEN alebo pri elevácii špecifických sérových markerov
- Charakterizácia bronchiálnej masy ako NEN ak ostatné diagnostické metódy neboli konkluzívne
- Charakterizácia, staging a lokalizácia v prípade biochemickej recidívy a restaging
  - foregut-NEN, vrátane NEN týmu a bronchov
  - midgut-NEN ak PET s FDOPA nie je dostupná alebo ak PET s FDOPA nie je konkluzívna

**VAŠE OTÁZKY BUDÚ ZODPOVEDANÉ V DISKUSII**