

Praktická výučba nukleárnej medicíny

Modul 2, časť 5

Pozitrónová emisná tomografia s non-FDG rádiofarmakami



Klinické aplikácie pozitronovej emisnej tomografie

- 1. PET v onkologických indikáciách**
 - 1.1 PET s FDG**
 - 1.2 PET s non-FDG rádiofarmakami**
- 2. PET s FDG v neonkologických indikáciách**
 - 2.1 PET s FDG v neurológii**
 - 2.2 PET s FDG v kardiológii**
 - 2.3 PET s FDG pri infekčných a zápalových ochoreniach**

FDG & non-FDG PET rádiofarmaká

- FDG je v súčasnosti referenčným rádiofarmakom pre PET(/CT) diagnostiku v onkológii
- Veľmi dobré diagnostické parametre FDG kladú vysoké nároky na RF, ktoré má prekonať FDG v indikáciách, v ktorých nedosahuje optimálne diagnostické parametre
- Registrované non-FDG rádiofarmaká pre PET v onkológii sú:
 - ✓ Fluorodihydroxyfenylalánín (18F) (FDOPA) → 2006, rev. 2011
 - ✓ Fluorid sodný (18F) (NaF) → 2008 (aj na Slovensku)
 - ✓ Fluórcholín (18F) (FCH) → 2010 (aj na Slovensku)
 - ✓ Fluoroestradiol (18F) → EÚ (2017) (Francúzsko)
 - ✓ Fluoroetyl-L-tyrozín (18F) (FET) → 2015 Francúzsko
 - ✓ Edotreotid (68Ga) → EÚ (2016)
 - ✓ Fluciklovin (18F) → EÚ (2017)

Rádionuklidy pre použite s PET

Fyzikálny polčas & priemerný dolet β^+ častíc vo vode

Jód-124	124I	4.2 days	3 mm	(22% β^+ , $\gamma >511$ keV)
Zirkón-89	89Zr	3.2 days	1.2 mm	(22% β^+ , $\gamma >511$ keV)
Meď-64	64Cu	760 min	0.6 mm	(18% β^+ , 37% β^-)
Fluór-18	18 F	110 min	0.6 mm	
Gálium-68	68Ga	68 min	2.9 mm	(89% β^+)
Uhlík-11	11 C	20 min	1.1 mm	
Dusík-13	13 N	10 min	1.5 mm	
Kyslík-15	15 O	2 min	2.5 mm	

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák

- Pri vizualizácii kostných metastáz
- Pri vizualizácii mozgových nádorov
- Pri detekcii indolentných a dobre diferencovaných nádorov:
 - Neuroendokrinné nádory
 - Karcinóm prostaty
 - Hepatocelulárny karcinóm
- pri hodnotení expresie špecifických receptorov a antigénov

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák

- **Pri vizualizácii kostných metastáz**
- Pri vizualizácii mozgových nádorov
- Pri detekcii indolentných a dobre diferencovaných nádorov:
 - Neuroendokrinné nádory
 - Karcinóm prostaty
 - Hepatocelulárny karcinóm
- pri hodnotení expresie špecifických receptorov a antigénov

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák pri detekcii kostných metastáz

- FDG má dobrú senzitivnosť (najmä) pre dreňové kostné metastázy, časté sú falošne negatívne nálezy pri kortikálnych kostných mts (napr. karcinóm pľúc, karcinóm prsníka)

Fluorid sodný (^{18}F)

- Je markerom mineralizácie kortikálnej kosti, v súčasnosti je v onkologických indikáciách registrovaný pre detekciu kostných metastáz pri dokázanej malignite u dospelých
- Perspektívne aj pre primárne kostné nádory?

Registrované indikácie pre PET/CT s NaF (18F)

NaF (18F) je indikovaný na funkčné zobrazenie patologicky zmenenej aktivity kostnej prestavby.

PET s fluoridom sodným (18F) je osobitne dokumentovaná:

- pri detekcii a lokalizácii kostných metastáz pri známej malignite u dospelých
- ako nápomocná pri bolesti chrbta nejasného pôvodu s nejednoznačným výsledkom konvenčných zobrazovacích metód
- u detí: ako nápomocná v detekcii prítomnosti kostného poškodenia pri podozrení na týrané dieťa

PET/CT s FDG vs NaF

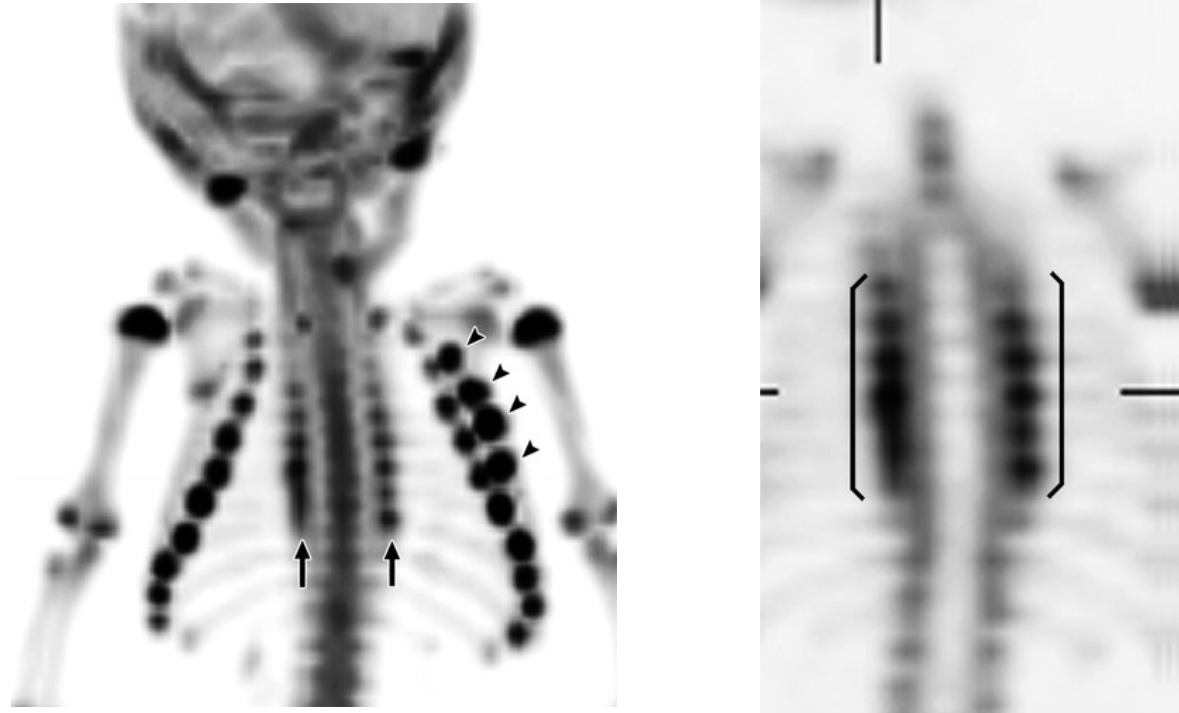
Karcinóm obličky

19 03 03

21 03 03



PET/CT s NaF v detekcii prítomnosti kostného poškodenia pri podozrení na týrané dieťa



- u detí mladších ako 2 roky má NaF PET celkovo vyššiu senzitivnosť (85%, 88/104) v detekcii fraktúr v prípadoch podozrenia na týrané dieťa, ako morfológické zobrazovacie metódy
- PET s NaF má výbornú senzitivnosť (92%, 65/71) v detekcii fraktúr rebier, ale nižšiu senzitivnosť v identifikácii klasických lézií metafýzy
- Včasné zistenie fraktúr, ktoré neboli viditeľné pri morfológických zobrazovacích metódach má potenciál prispieť ku klinickému a medicínsko právnomu riešeniu problému

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák

- Pri vizualizácii kostných metastáz
- **Pri vizualizácii mozgových nádorov**
- Pri detekcii indolentných a dobre diferencovaných nádorov:
 - Neuroendokrinné nádory
 - Karcinóm prostaty
 - Hepatocelulárny karcinóm
- pri hodnotení expresie špecifických receptorov a antigénov

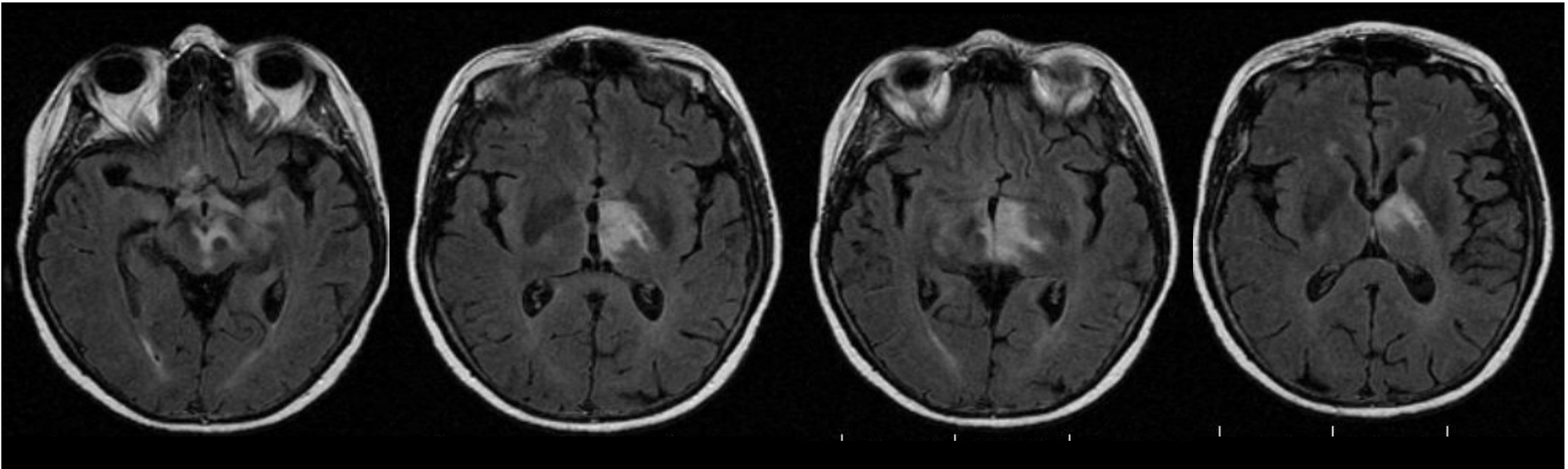
Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG rádiofarmák pri detekcii primárnych nádorov mozgu

- Navrhované boli viaceré molekuly (všetky okrem NaF (18F)), ktoré sú minimálne akumulované mozgovou kôrou a dostatočne akumulované nádorom (dostatočný pomer aktivity tumor/okolité tkanivo - target/non target ratio, T/NTR)
- ...a všetky fungovali
- Najlepšie dokumentované sú značené aminokyseliny a analógy aminokyselín:
 - Metionín (11C)
 - FET (18F)
 - FDOPA (18F)

Očakávaná lepšia senzitivnosť' non-FDG rádiofarmák pri detekcii primárnych nádorov mozgu

Fluoroetyl-L-tyrozín (18F), FET

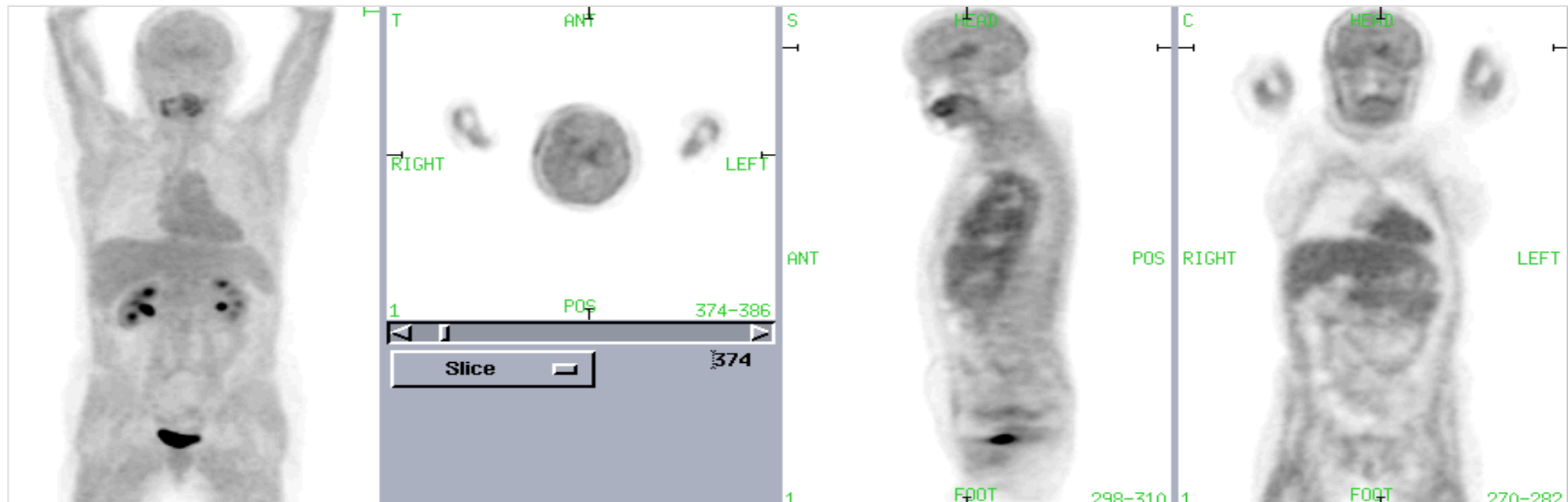
- Talamická recidíva glioblastómu (iniciálne v chiasma opticum)
- 7 mesiacov po operácii a RT, reziduálna masa na MRI
- Postterapeutické zmeny? Recidíva?



Očakávaná lepšia senzitivnosť' non-FDG rádiofarmák pri detekcii primárnych nádorov mozgu

Fluoroetyl-L-tyrozín (18F) FET: Gliómy

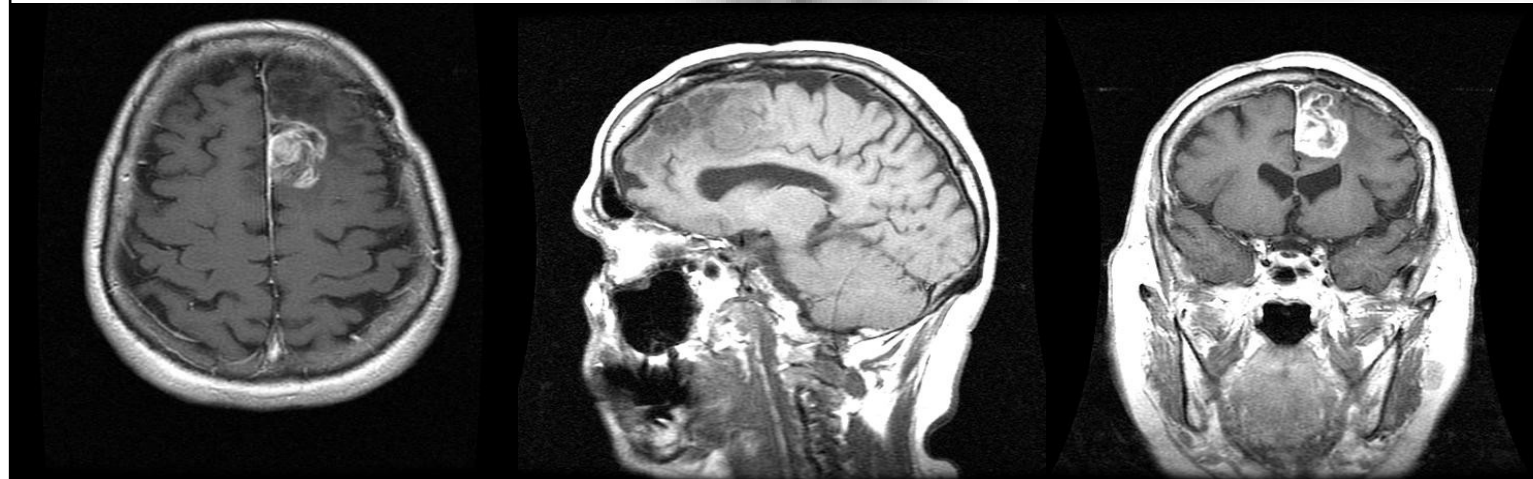
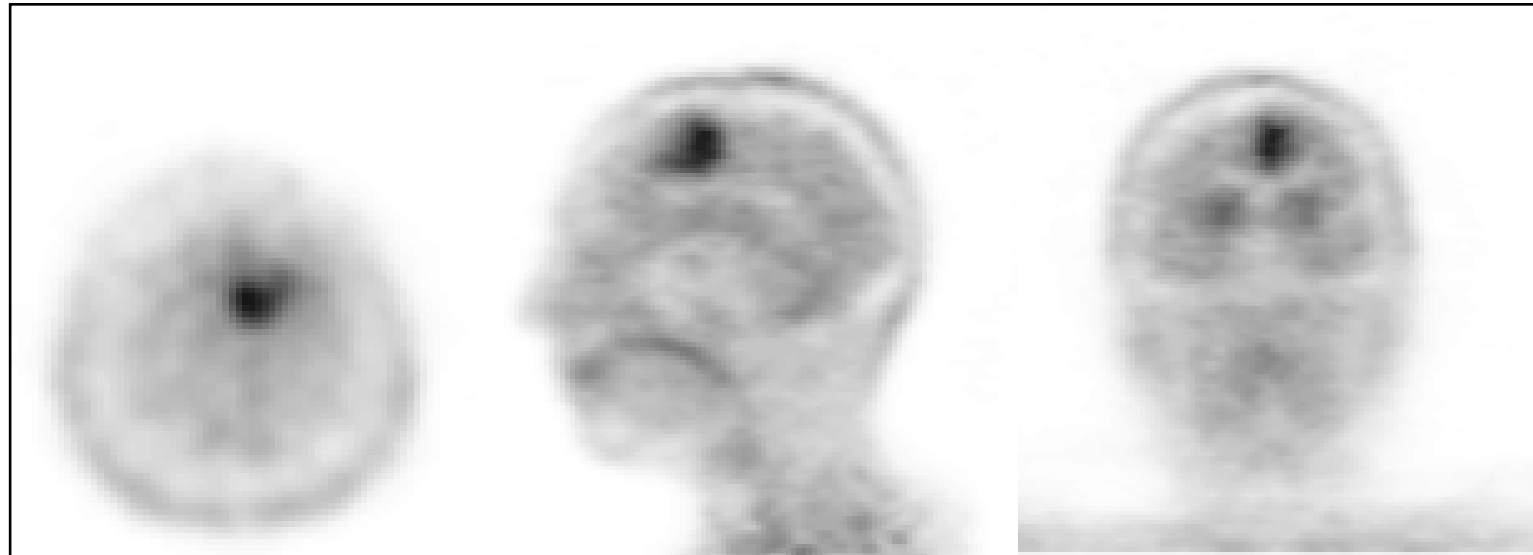
- Charakterizácia mozgových lézií evokujúcich glióm
 - Navigácia biopsie v prípade mozgových lézií evokujúcich glióm
 - Stanovenie stupňa diferenciácie gliómu
 - Definovanie viabilnej nádorovej lézie pred rádioterapiou
 - Postterapeutická detekcia viabilnej nádorovej masy v prípade podozrenia na perzistenciu alebo recidívu gliómu
- Talamická recidíva glioblastómu (iniciálne v chiasma opticum)
 - Zvýšená akumulácia FET v lézii opisovanej pri MRI svedčiaca pre recidívu ochorenia



Očakávaná lepšia senzitivnosť' non-FDG rádiofarmák pri detekcii primárnych nádorov mozgu

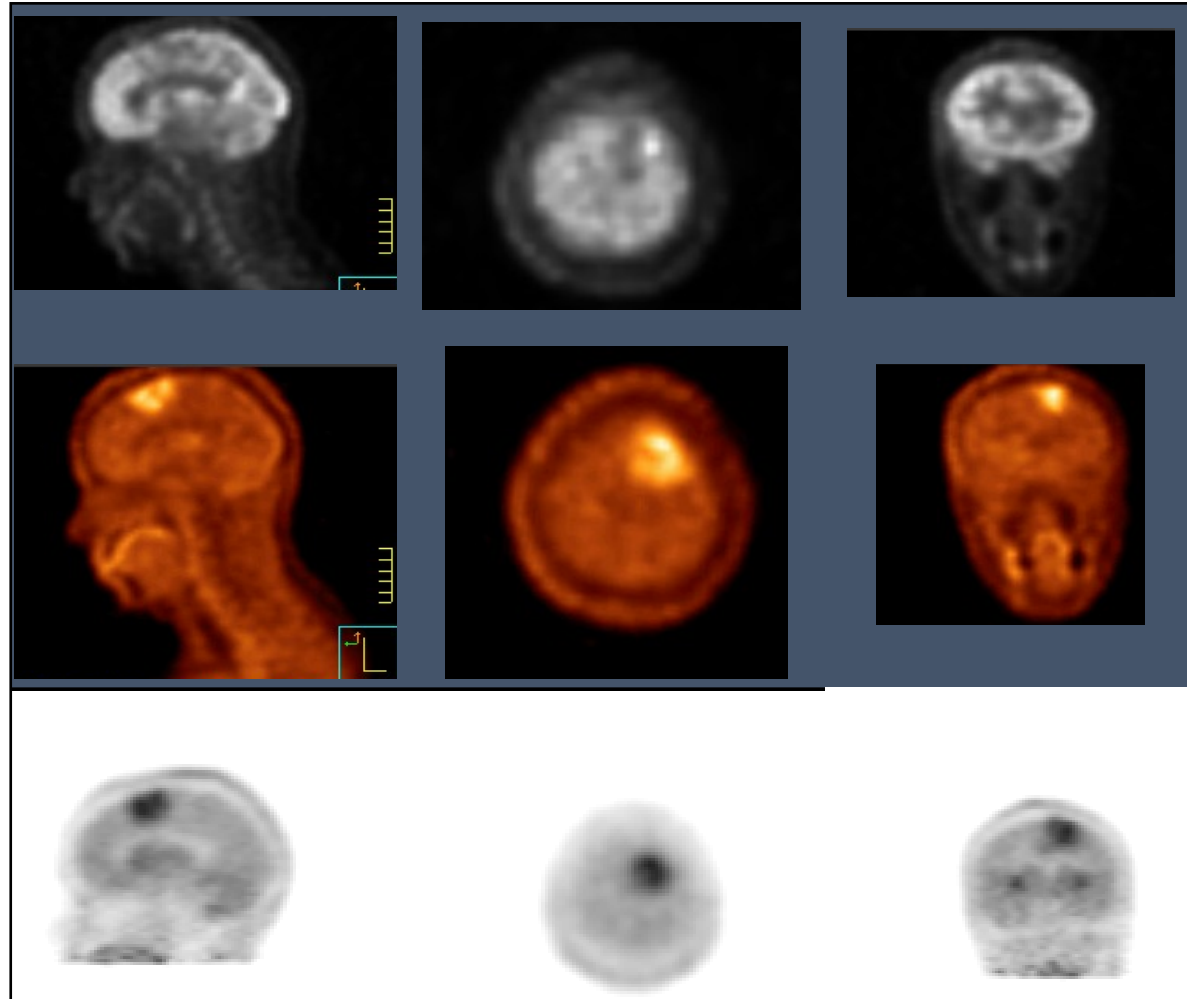
Dihydroxyfenylalanín (^{18}F), (FDOPA)

St.p. Resekcii glioblastómu. Klinické sledovanie - recidíva



Ktoré rádiofarmakum je optimálne na postterapeutické sledovanie gliómov?

Frontálny oligodendroglióm vľavo, gr. II., operovaný pred 6 rokmi. Vznik epilepsie.



➤ FDG

➤ FET

➤ FDOPA

Ktoré rádiofarmakum je optimálne na postterapeutické sledovanie gliómov?

- FDOPA: relatívne vysoká cena z dôvodu náročnosti a nízkej výťažnosti syntézy, fyziologická akumulácia v bazálnych gangliách
- FET: dokumentovaný pre širšie spektrum klinických situácií gliómov (nahradí v tejto indikácii FDOPA?)
- Z aminokyselín a aminokyselinových analógov sú dostupné:
 - Metionín (^{11}C), ale len pre pracoviská v blízkosti cyklotrónu (+magistraliter príprava)
- Markery lipidového metabolizmu použiteľné, ale ich diagnostické parametre nie sú pre postterapeutické sledovanie gliómov dostatočne dokumentované

Registrované indikácie pre PET/CT s FDOPA

Neurológia

- PET s FDOPA je indikovaná na detekciu úbytku funkčných dopamínerných neurónových zakončení v striate. Môže byť použitá na stanovenie diagnózy Parkinsonovej choroby a na diferenciáciu medzi esenciálnym tremorom a parkinsonským syndrómom.

Onkológia

Diagnóza

- Diagnóza a lokalizácia inzulínómov v prípade hyperinzulinémie a novorodencov a detí
- Diagnóza a lokalizácia nádorov glomu u pacientov s mutáciou génu pre sukcinátdehydrogenázu podtyp D
- Lokalizácia feochromocytómu a paragangliómu

Staging

- feochromocytóm a paraganglióm
- Dobre diferencovaný midgut NET.

Detekcia v prípade podozrenia na recidívu alebo reziduum ochorenia

- **Primárne nádory mozgu**
- feochromocytóm a paraganglióm
- Medulárny karcinóm štítnej žľazy s elevovanými sérovými hodnotami kalcitonínu
- Dobre defirencovaný midgut NET tráviaceho traktu.
- Iné neuroendokrinné nádory tráviaceho traktu, ak bola somatostatínová receptorová scintigrafia negatívna

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák

- Pri vizualizácii kostných metastáz
- Pri vizualizácii mozgových nádorov
- **Pri detekcii indolentných a dobre diferencovaných nádorov:**
 - **Neuroendokrinné nádory**
 - Karcinóm prostaty
 - Hepatocelulárny karcinóm
- pri hodnotení expresie špecifických receptorov a antigénov

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák

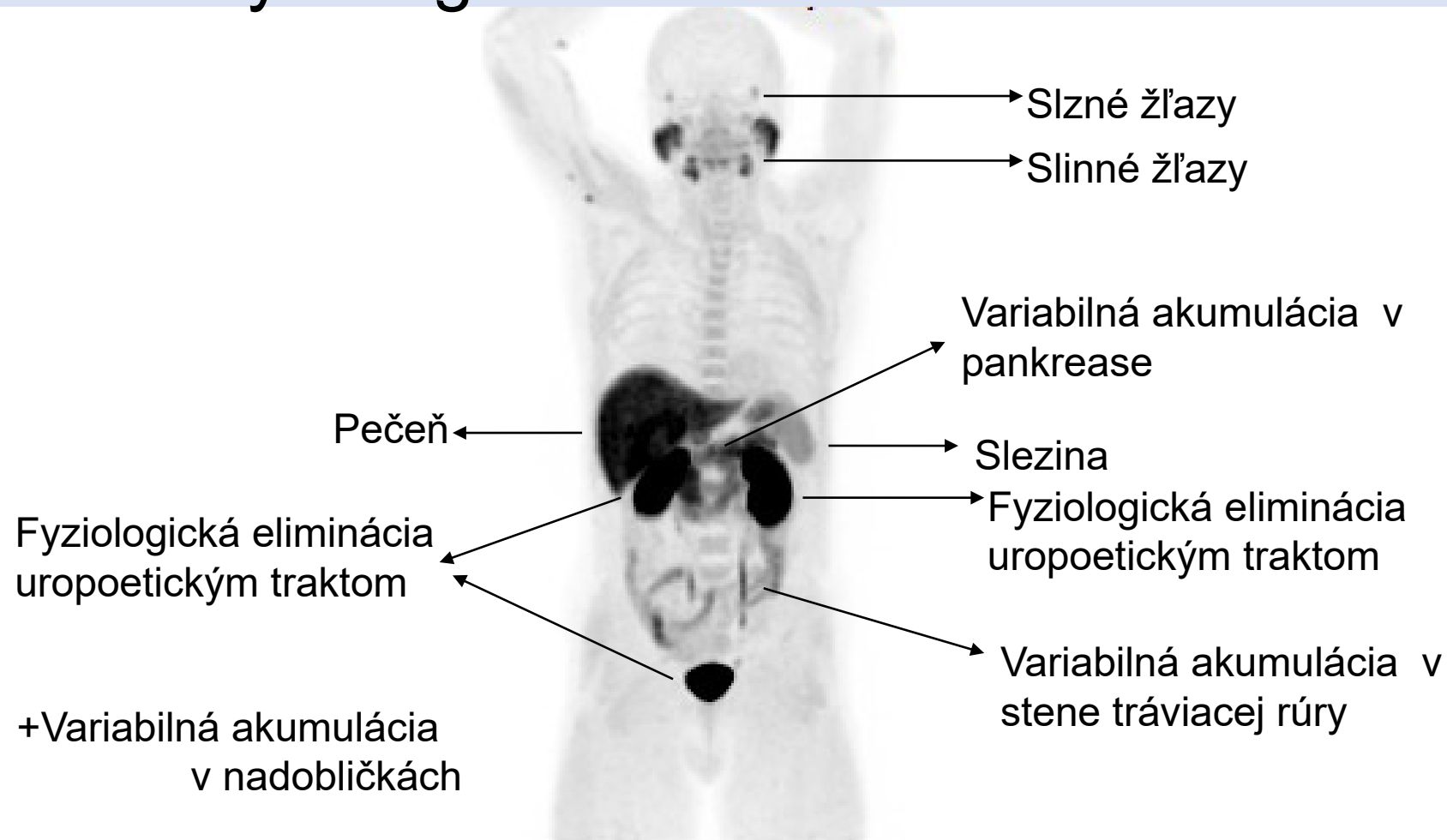
- Pri vizualizácii kostných metastáz
- Pri vizualizácii mozgových nádorov
- **Pri detekcii indolentných a dobre diferencovaných nádorov:**
 - Neuroendokrinné nádory
 - **Karcinóm prostaty**
 - Hepatocelulárny karcinóm
- pri hodnotení expresie špecifických receptorov a antigénov

Očakávaná lepšia senzitivnosť' non-FDG PET rádiofarmák pri detekcii karcinómu prostaty a hepatocelulárneho karcinómu Markery lipidového metabolizmu

- Markery lipidového metabolizmu boli navrhnuté pre situácie, kedy je fyziologická renálna eliminácia prekážkou v exaktnom hodnotení nálezu.
- Podstatou zobrazenia pomocou markerov lipidového metabolizmu je ich zvýšená akumulácia
- Najlepšie dokumentované sú:
 - Acetát (11C)
 - Cholín (11C)
 - Fluórcholín (18F)

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák pri detekcii
karcinómu prostaty a hepatocelulárneho karcinómu
Markery lipidového metabolizmu

Fyziologická biodistribúcia FCH



Dozimetria 0,02 mSv/MBq (5,6 mSv/280 MBq)

Očakávaná lepšia senzitivnosť' non-FDG PET rádiofarmák pri detekcii karcinómu prostaty

Klinické situácie:

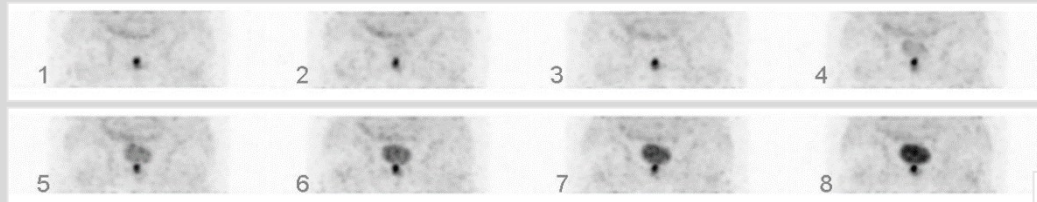
- Charakterizácia lézie ako karcinóm prostaty
- Iniciálny staging karcinómu prostaty
- Lokalizácia okultnej recidívy karcinómu prostaty
- Monitorovanie terapeutického efektu pri hormonálne refraktérnom karcinóme prostaty

Vyšetrenie má byť indikované pred terapeutickým rozhodnutím, ak má potenciál ovplyvniť ďalší postup

PET/CT s FCH pri karcinóme prostaty

Zvyčajný protokol

Dynamic acquisition 1-8 min p.i. Whole-body acquisition 20min p.i.



Injection FCH
2-4 MBq / kg

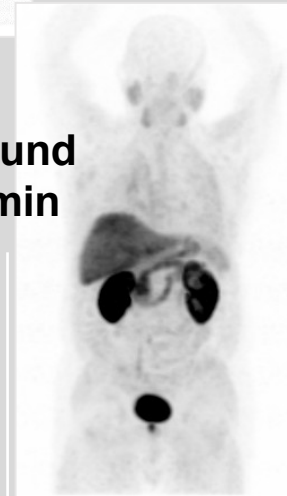
Around
20 min

Delayed WB
acquisition (optional)

After 1h
or more

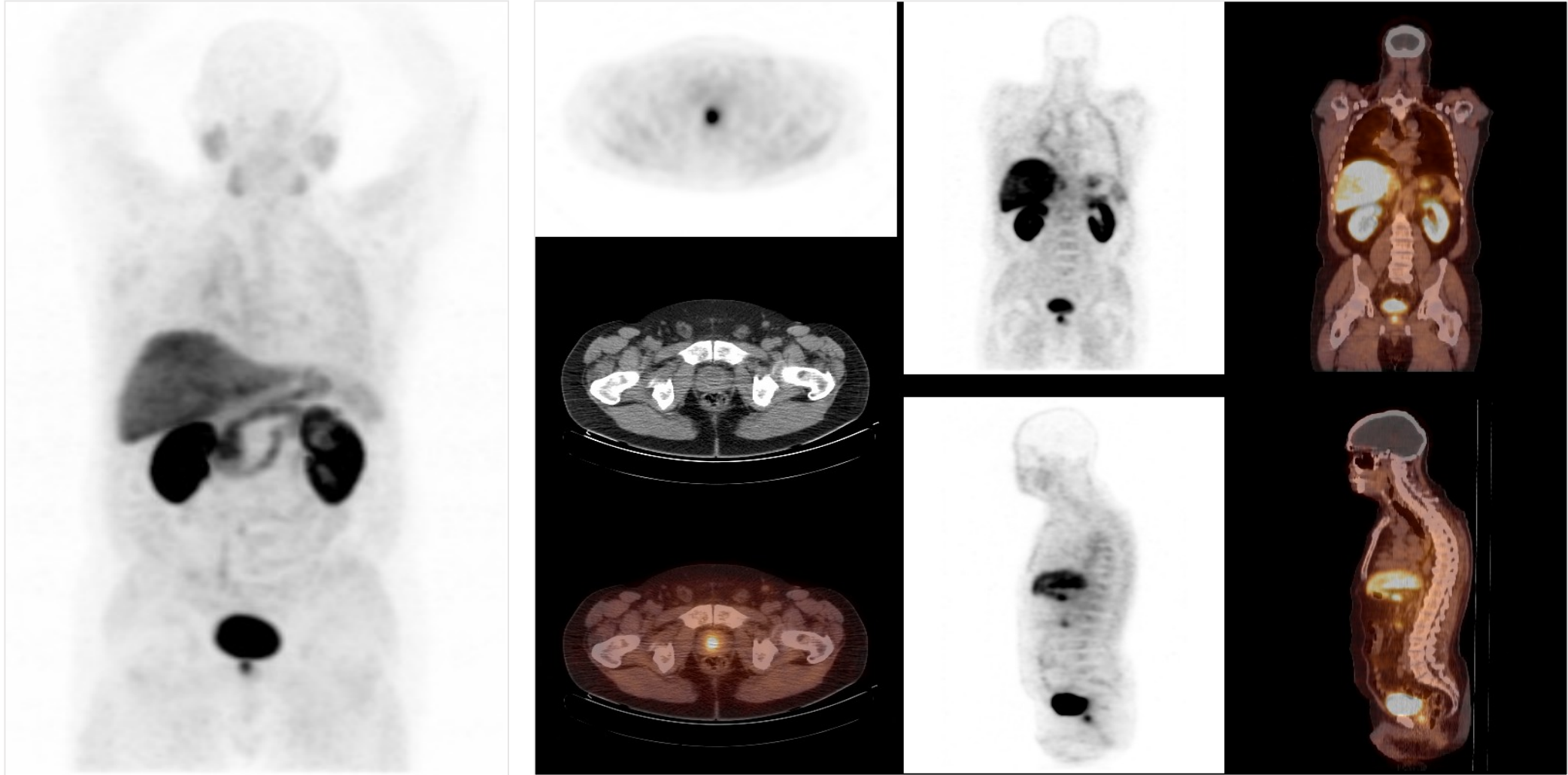
8 x 1 min images

20-30 min acquisition



Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák pri detekcii karcinómu prostaty

PET/CT s FCH & iniciálny staging karcinómu prostaty



Celotelové zobrazenie: ten istý pacient. Ložisko v pravom laloku prostaty, bez nálezu svedčiaceho pre lokoregionálny / vzdialený rozsev ochorenia

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák

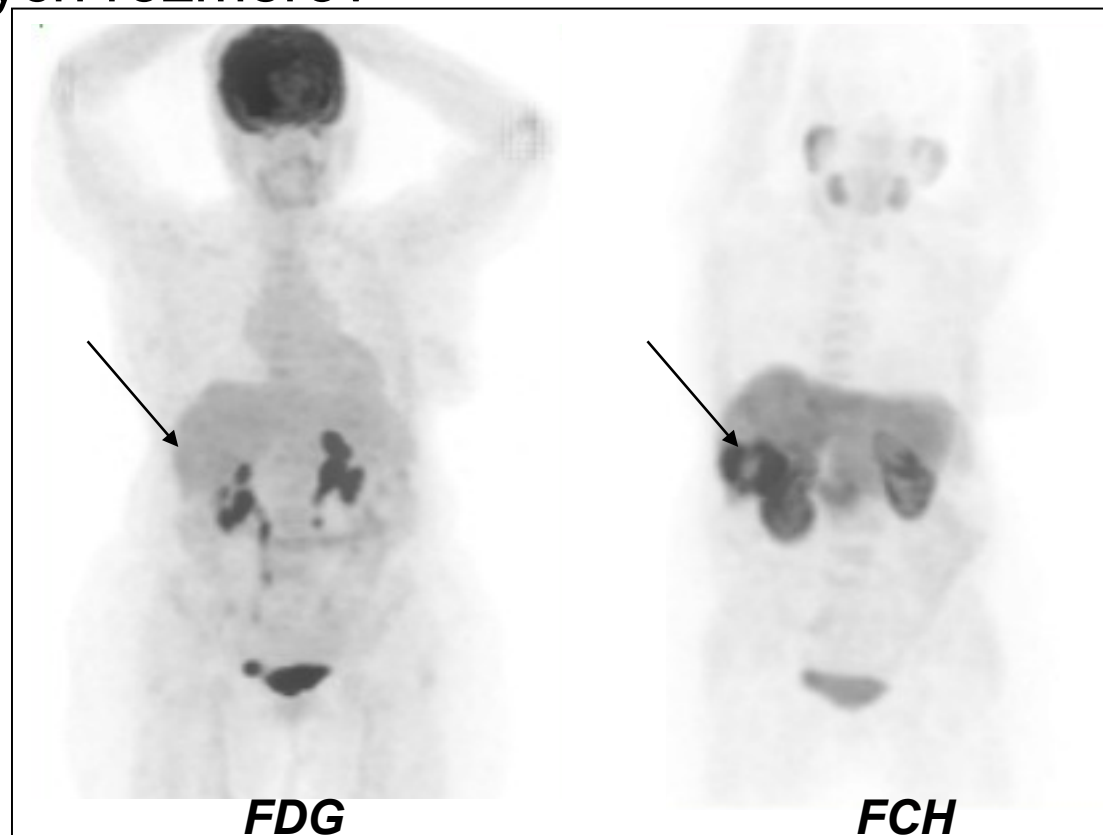
- Pri vizualizácii kostných metastáz
- Pri vizualizácii mozgových nádorov
- **Pri detekcii indolentných a dobre diferencovaných nádorov:**
 - Neuroendokrinné nádory
 - Karcinóm prostaty
 - **Hepatocelulárny karcinóm**
- pri hodnotení expresie špecifických receptorov a antigénov

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák pri detekcii hepatocelulárneho karcinómu PET/CT s FCH pri hepatocelulárnom karcinóme

- Klinické situácie, v ktorých môžu byť funkčné zobrazovacie metódy nukleárnej medicíny nápomocné:
 - Charakterizácia intrahepatálnej lézie ako HCC
 - Lokálny / lokoregionálny a vzdialený staging
 - Prognostická informácia
 - Pomoc pri odlíšení fokálnej nodulárnej hypeplázie a adenómu pečene

PET/CT s FCH pri hepatocelulárnom karcinóme

- Senzitívnosť FDG pre HCC je celkovo nízka
- FDG dosahuje dostatočnú senzitivnosť len v prípade zle diferencovaných HCC a HCC veľkých rozmerov

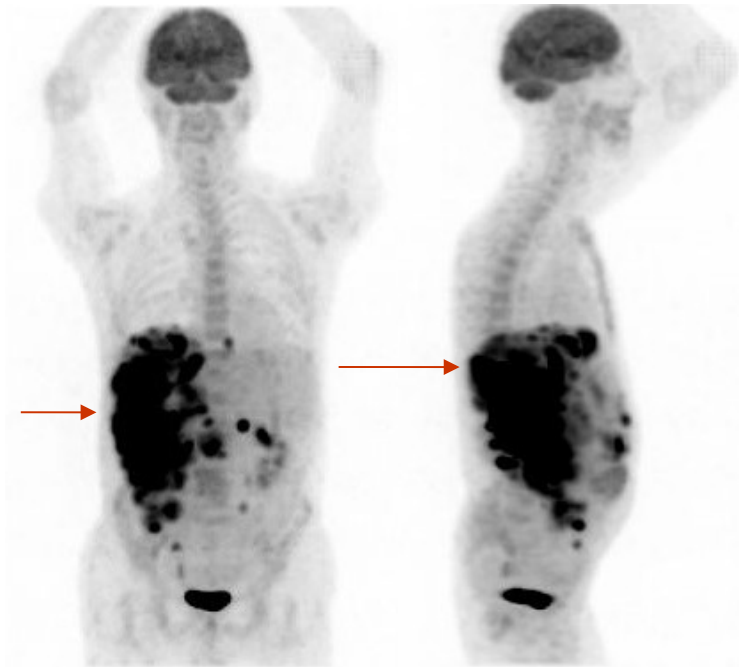


Dobre diferencovaný hepatocelulárny karcinóm.
Typicky FDG negatívny a FCH pozitívny

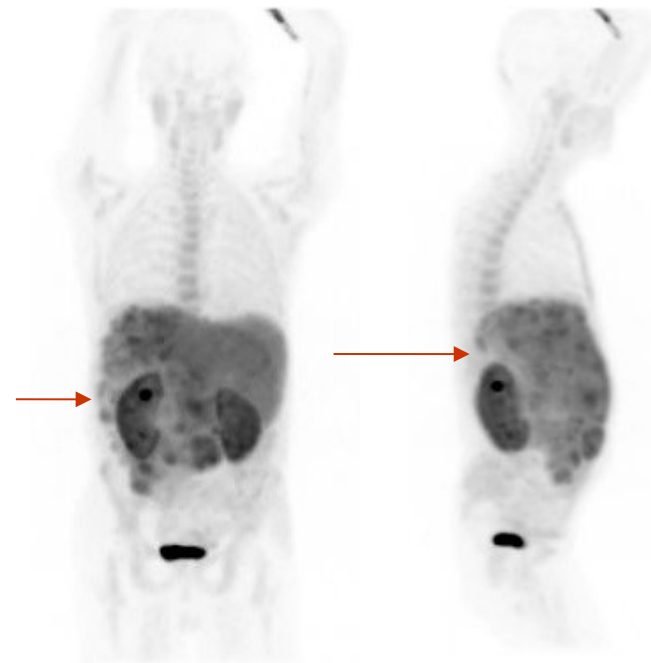
PET/CT s FCH pri hepatocelulárnom karcinóme

Zle diferencovaný HCC

FDG avidný a FCH foropenický: zlá prognóza



FDG



FCH

Registrované indikácie pre PET/CT s FCH

- Fluórcholín (^{18}F) je indikovaný na použitie s pozitronovou emisnou tomografiou (PET).
- používa sa na zobrazovanie u pacientov podstupujúcich onkologické diagnostické vyšetrenia opisujúce funkciu alebo ochorenia, pri ktorých je diagnostickým cieľom zvýšená akumulácia cholínu jednotlivými orgánmi a tkanivami. Pre PET s fluórcholínom (^{18}F) boli dokumentované najmä nasledujúce indikácie:
- Karcinóm prostaty
Hodnotenie štádia vysoko rizikového karcinómu prostaty
Lokalizácia recidívy karcinómu prostaty po iniciálnej liečbe pri stúpajúcej sérovej koncentrácii PSA
- Hepatocelulárny karcinóm
 - Lokalizácia lézií dokázaného dobre diferencovaného hepatocelulárneho karcinómu
 - Ako dopĺňajúce vyšetrenie k FDG-PET: charakterizácia pečňových uzlov a/alebo hodnotenie rozsahu dokázaného alebo vysoko pravdepodobného hepatocelulárneho karcinómu, ak FDG-PET-nepriniesla jednoznačný záver alebo ak je plánovaný chirurgický výkon alebo transplantácia.

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák

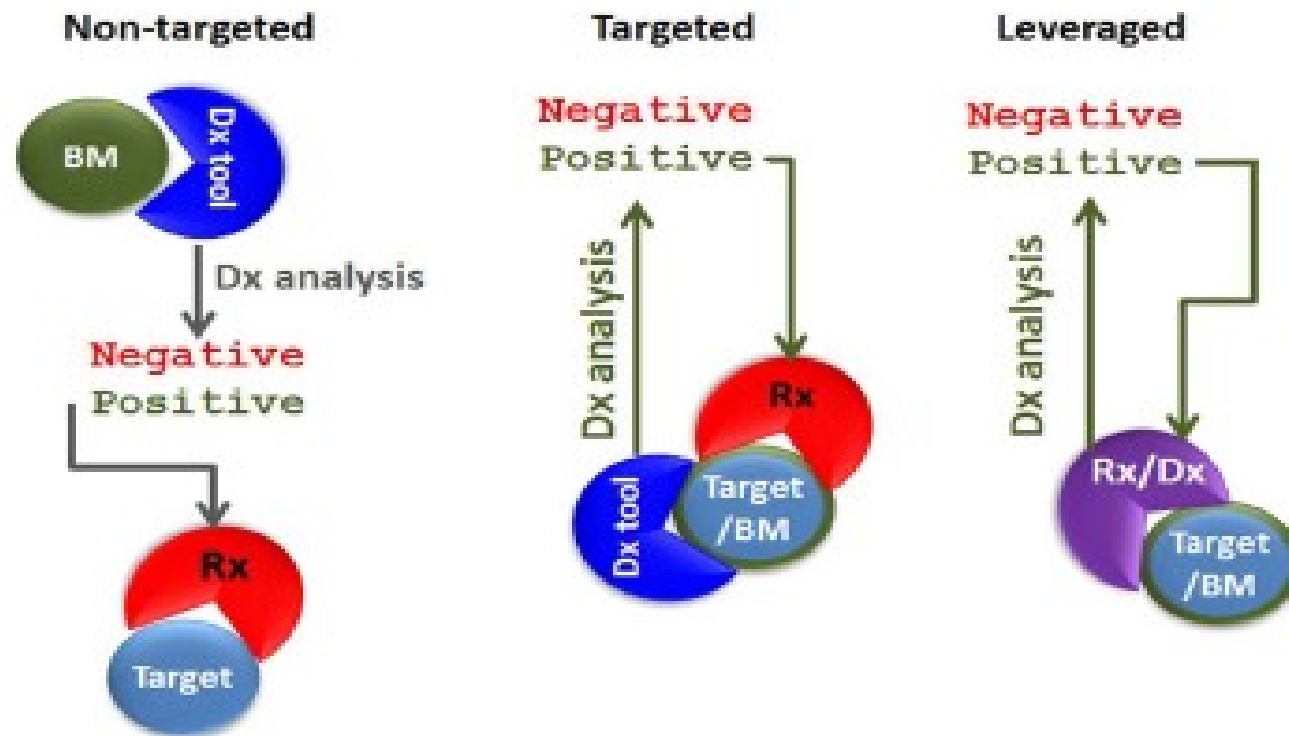
- Pri vizualizácii kostných metastáz
- Pri vizualizácii mozgových nádorov
- Pri detekcii indolentných a dobre diferencovaných nádorov:
 - Neuroendokrinné nádory
 - Karcinóm prostaty
 - Hepatocelulárny karcinóm
- **Pri hodnotení expresie špecifických receptorov a antigénov**

Teragnostické princípy nukleárnej medicíny (diagnostika a terapia)

- je navrhovaný proces diagnostickej terapie pre individuálneho pacienta s cieľom overiť možnú odpoveď na užívanie (nových) liekov a na základe výsledku tohto overenia prispôbiť liečebný plán
- poskytuje cenný nástroj na identifikáciu a výber pacientov s konkrétnym molekulárnym fenotypom umožňujúcim predvídať pozitívnu odpoveď na liečbu
- môže napomôcť pri transformácii medicíny „pokusu a omylu“ na personalizovanú medicínu
- môže pomôcť zlepšiť bezpečnostný profil lieku minimalizáciou „off-target“ účinkov na normálne tkanivá



Teragnostika a typy teragnostiky



BM: biomarker, Dx:diagnostics tool, Rx: therapeutic agent

Teragnostika a teragnostické rádiofarmaká

- V teragnostickej nukleárnej medicíne je využívaná cielená a „leveraged“ teragnostika

Teragnostické rádiofarmaká pre SPECT:

(„leveraged“ teragnostika)

- ^{123}I (terapeutický ekvivalent: ^{131}I na liečbu tyreotoxikózy, na abláciu zvyškov tkaniva štítnej žľazy po strumektómii a na liečbu diferencovaného karcinómu štítnej žľazy)
- ^{123}I -MIBG (terapeutický ekvivalent : ^{131}I -MIBG → na liečbu metastatických NEN pôvodom z neurálnej lišty)

Teragnostika a teragnostické rádiofarmaká

Teragnostické rádiofarmaká pre PET

Cielená teragnostika

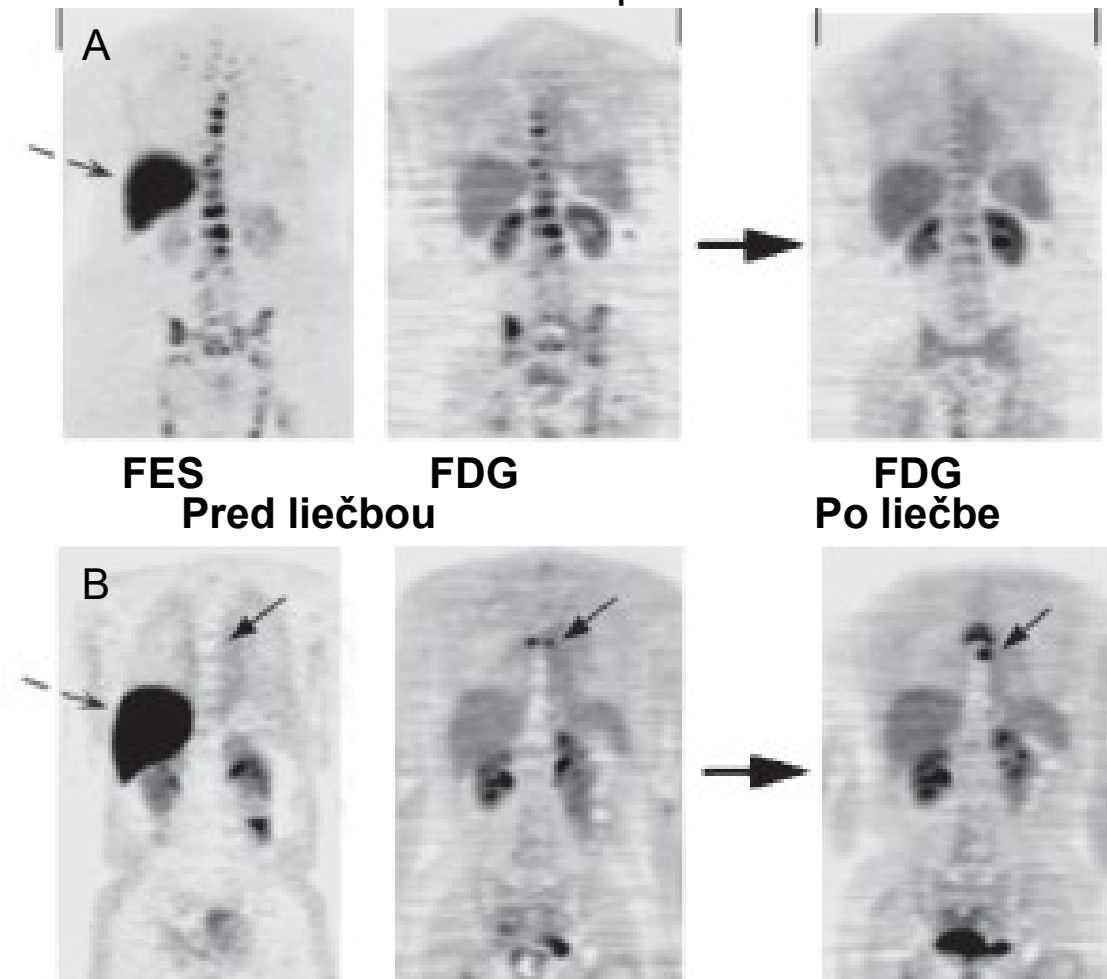
- Fluoroestradiol (^{18}F) (terapia: endokrinná liečba) → metastatický karcinóm prsníka inickálne exprimujúci estrogénové receptory

Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák pri detekcii metastáz karcinómu prsníka exprimujúcich estrogénové receptory

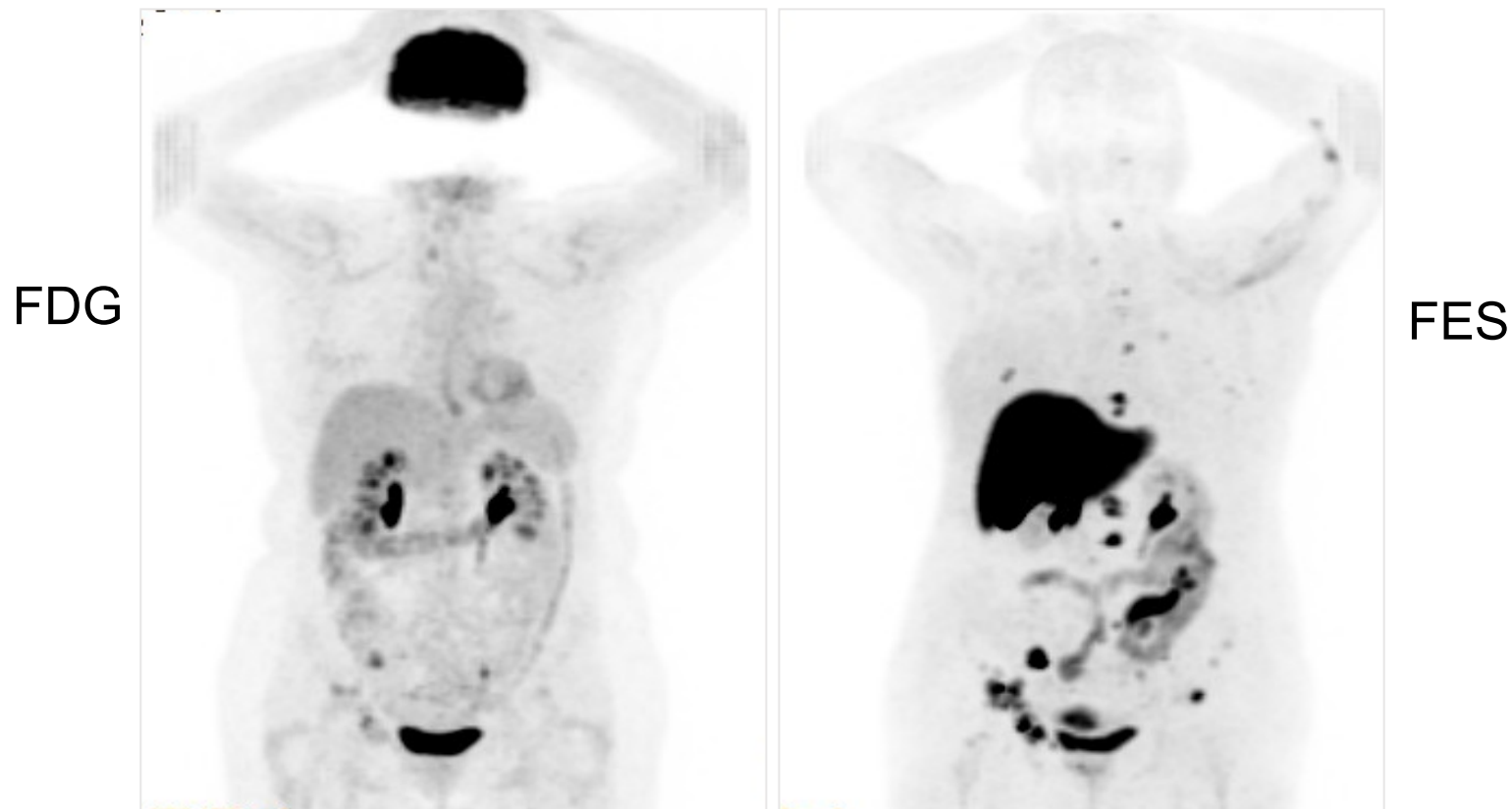
Fluoroestradiol (^{18}F), FES

Prerušovaná šípka: fyziologická akumulácia FES v pečeni.
Šípka: kostná metastáza

- A: kostné metastázy intenzívne akumulujúce FES aj FDG.
→ priaznivá terapeutická odpoveď po 3 mesiacoch hormonálnej liečby
- B: kostná metastáza akumuluje FDG, ale nie FES. → progresia ochorenia po 6 mesiacoch hormonálnej liečby



Očakávaná lepšia senzitivnosť non-FDG PET rádiofarmák pri detekcii metastáz karcinómu prsníka exprimujúcich estrogénové receptory
Fluoroestradiol (^{18}F), FES



- Predikcia terapeutického efektu pri metastatickom karcinóme prsníka
- Rozsiahlejší nález na PET/CT s FES, ako s FDG
- Lézie exprimujú estrogénové receptory a pacientka bude väčšmi profitovať z hormonálnej liečby, ako z chemoterapie

Teragnostika a teragnostické rádiofarmaká

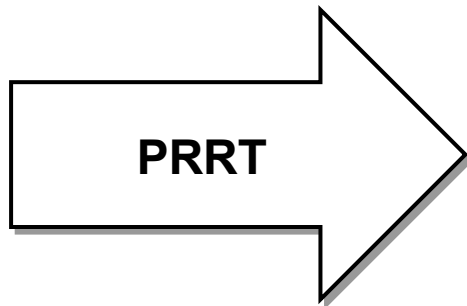
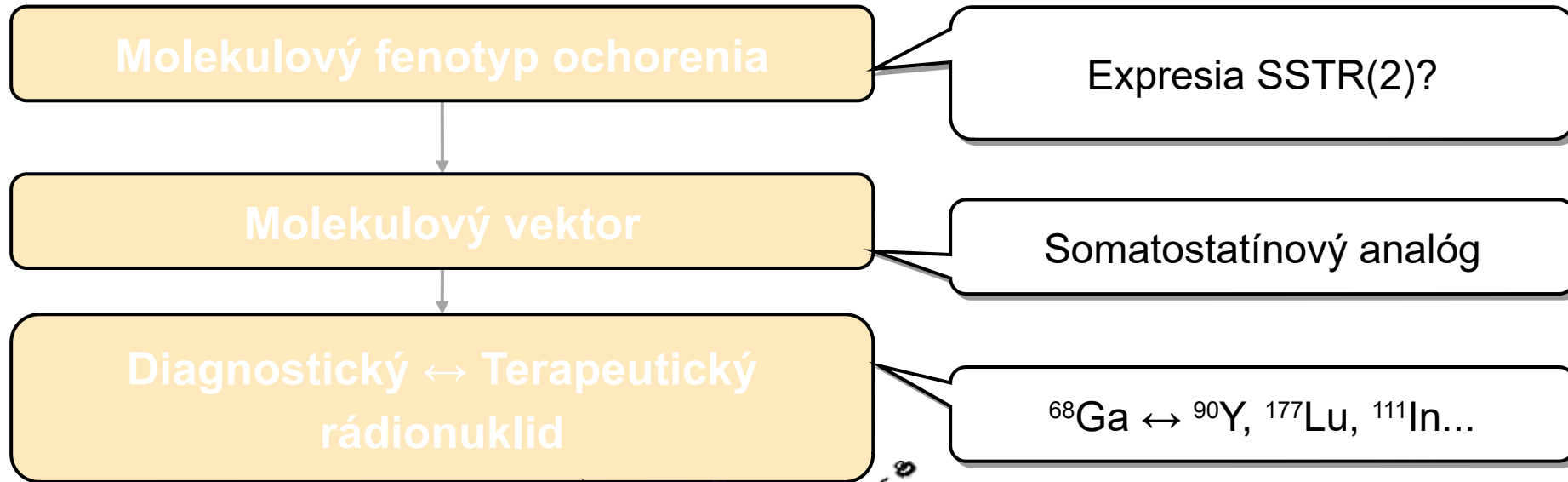
Teragnostické rádiofarmaká pre PET

(„leveraged“ teragnostika)

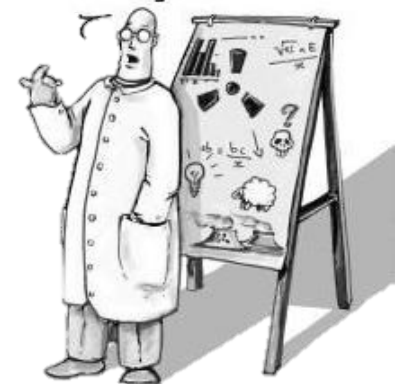
- Edotreotid alebo oxodotreotid (^{68}Ga) (terapeutický ekvivalent oxodotreotid (^{90}Y) alebo (^{177}Lu)) → na rádionuklidovú liečbu metastatických NEN exprimujúcich somatostatínové receptory
- PSMA (^{68}Ga)/(^{18}F) (terapeutický ekvivalent PSMA (^{177}Lu)) → na rádionuklidovú liečbu metastatického karcinómu prostaty

Peptidová receptorová rádionuklidová terapia (PRRT)

= rádionuklidová liečba metastatickej NEN exprimujúcej somatostatínové receptory pomocou analógov somatostatínu značených terapeutickým rádionuklidom



je vous assure, c'est sans danger!



VAŠE OTÁZKY BUDÚ ZODPOVEDANÉ V DISKUSII