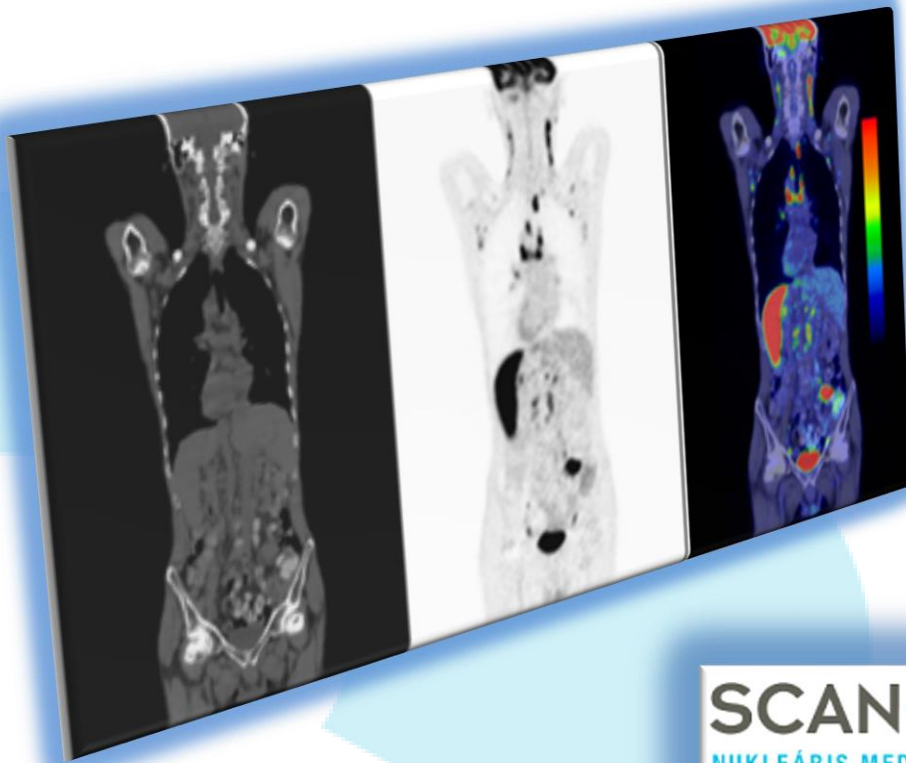


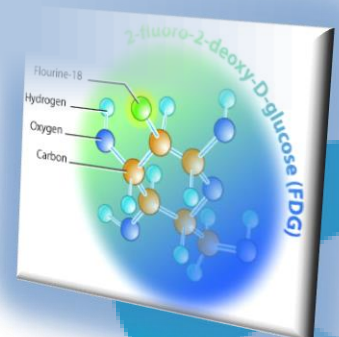


PET-CT vizsgálatok szerepe az onkológiában

A képalkotás alapja, indikációi, diagnosztikai, differenciáldiagnosztikai szempontok, terápiás szerepkör

Dr. Szabó Péter

ScanoMed Orvosi Diagnosztikai, Kutató és Oktató Kft.

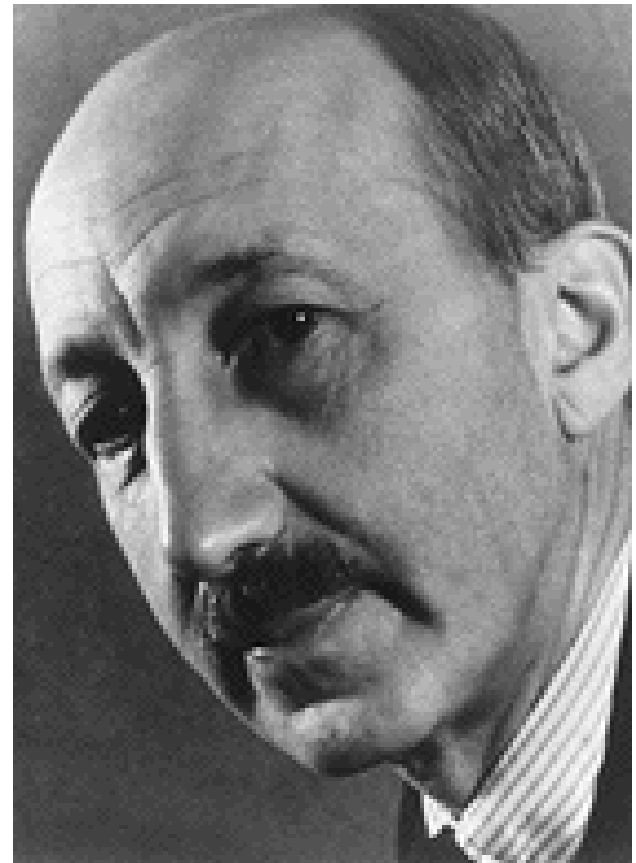


A nukleáris medicina kezdetei

1924: A radioaktív nyomjelzés alkalmazásának elve:

Ha egy molekulában valamelyik atomot annak radioaktív izotópjára cseréljük, ez nem változtatja meg lényegesen a kémiai és biológiai tulajdonságait.

Következmény: a molekula mozgása, eloszlása, felhalmozódása sugárzásméréssel kimutatható.
(Az emberi testben is!)



HEVESY György
(1885–1966)

1943: Kémiai Nobel-díj

„az izotópok, mint nyomjelzők alkalmazásáért a kémiai folyamatok tanulmányozására”

Anatómiai vs. funkcionális képalkotás

- Morfológiai képalkotó módszerek:

Rtg, UH, CT, MRI

- A szövetek eltérő fizikai tulajdonságai alapján differenciálnak

- Funkcionális képalkotó módszerek:

Scintigraphiák, SPECT, PET („molecular imaging”), (fMRI)

- Szöveti biokémiát/vérátfolyást jelenítenek meg

- Dual-modality vagy hibrid képalkotás:

SPECT-CT, PET-CT, SPECT-PET-CT

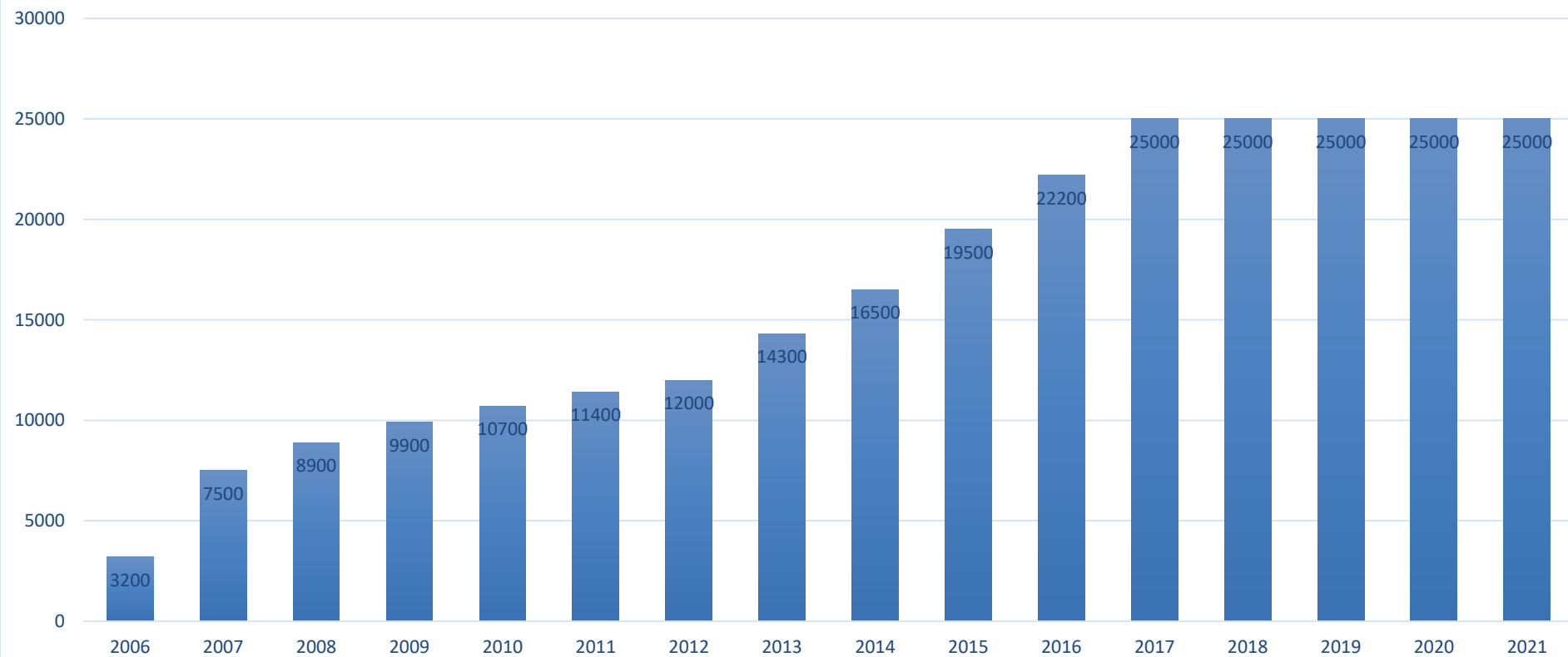
- Funkcionális és strukturális információk egy időben, ugyanabban a térbeli pozícióban
- Lehetőség egésztest leképezésre
- Jobb minőségű képek (CT-alapú gyengítés korrekció)

A PET diagnosztika története

- PET képalkotás elve: 1950-es évek
- **Első PET** készülék prototípusok: 1970-es évek (hexagonális detektorrendszer)
 - 1988: gyűrűdetektor – piacon megjelenés
 - 1993: Magyarországon az első PET készülék (ATOMKI, Debrecen)
 - 2007-ig közel 8500 vizsgálat
- 1999: **első PET-CT** (Pittsburgh, USA)
- 2005: első PET-CT Magyarországon (összesen közel 170 000 vizsgálat)
- 2017. július: első teljesen digitális PET-CT Magyarországon

Jelenleg: 13 PET-CT az országban, évi kb. 25 000 vizsgálatot finanszíroz a NEAK (OEP)

NEAK (OEP) finanszírozott PET-CT vizsgálatok éves száma Magyarországon



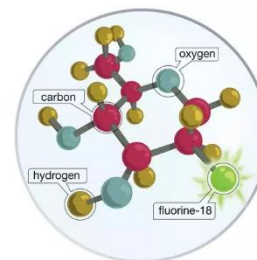
A PET diagnosztika lépései



IZOTÓP - CIKLOTRON



FARMAKON SZINTÉZIS



RADIOFARMAKON



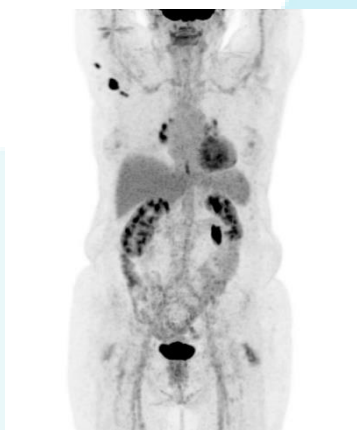
INJEKTÁLÁS



VÁRAKOZÁS



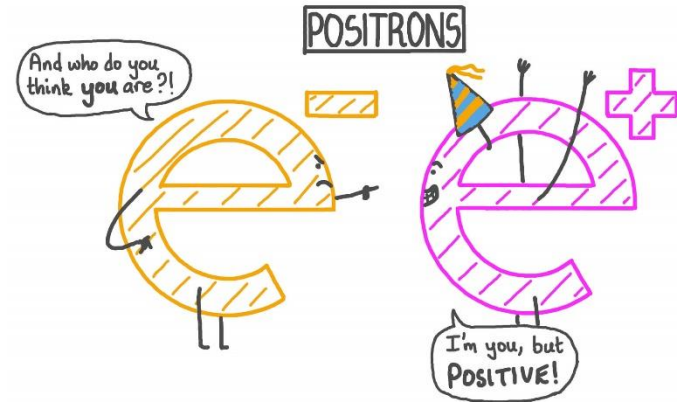
LEKÉPEZÉS



PET KÉPEK ELEMZÉSE

Miért pont pozitron-sugárzó izotópok?

- A biológia alap építőköveinek (C, N, O) stabil izotópjai pozitron-emittálók
- A pozitront emittáló izotópok többsége ciklotron termék
- Gyakran használt PET izotópok (radionuklidok):



izotóp	$T_{1/2}$ (perc)
^{18}F	110
^{11}C	20
^{13}N	10
^{15}O	2



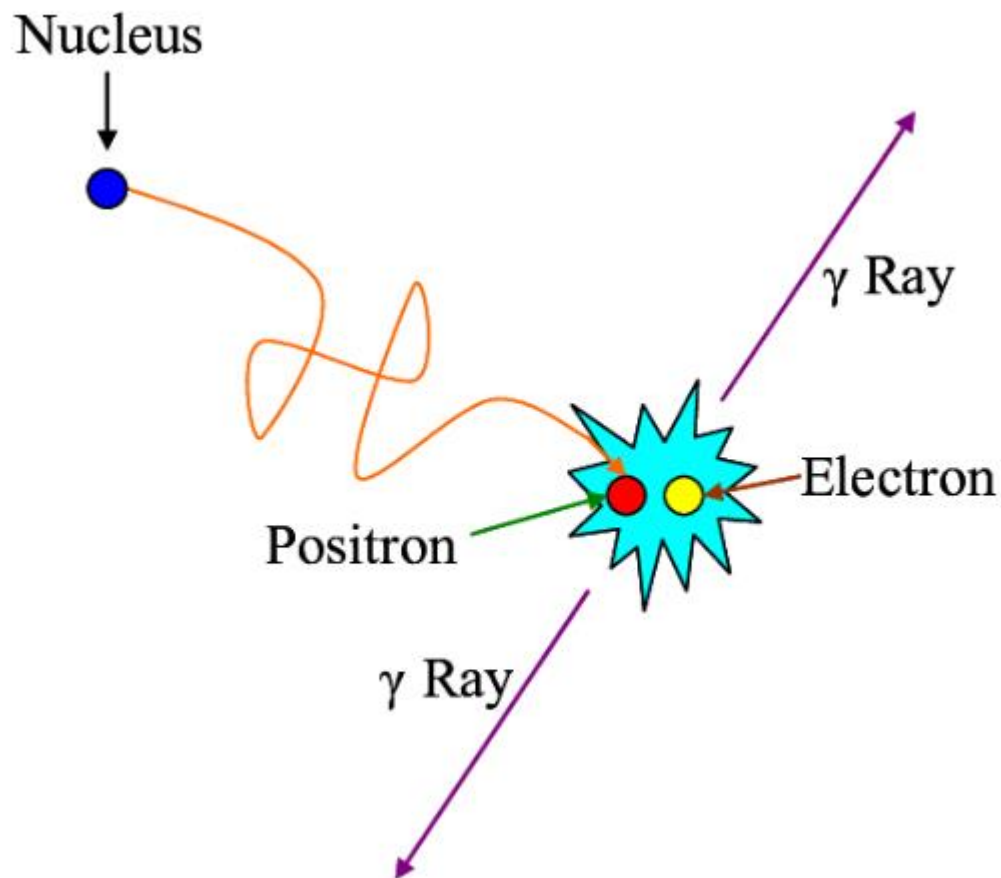
Radiofarmakonok (tracerek, nyomjelző anyagok) = radionuklid (izotóp) + biol. aktív molekula

- PET-radiofarmakonok előállítása: radiokémiai laboratóriumokban, általában automata szintézis modulok segítségével
- A leggyakrabban használt PET-tracer az ^{18}F -FDG
- Az onkológiai diagnosztikában ritkábban alkalmazott PET-radiofarmakonok:

TRACER	ALKALMAZÁS
^{11}C -metionin	agytumörök
^{11}C -acetát	hepatocellularis, prostata cc.
^{18}F -cholin	prostata cc.
^{18}F -FET/FMT	agytumörök
^{18}F -FLT	FDG-hez hasonló
^{18}F -DOPA	neuroendokrin tumorok
^{18}F -NaF	csontmetastasisok

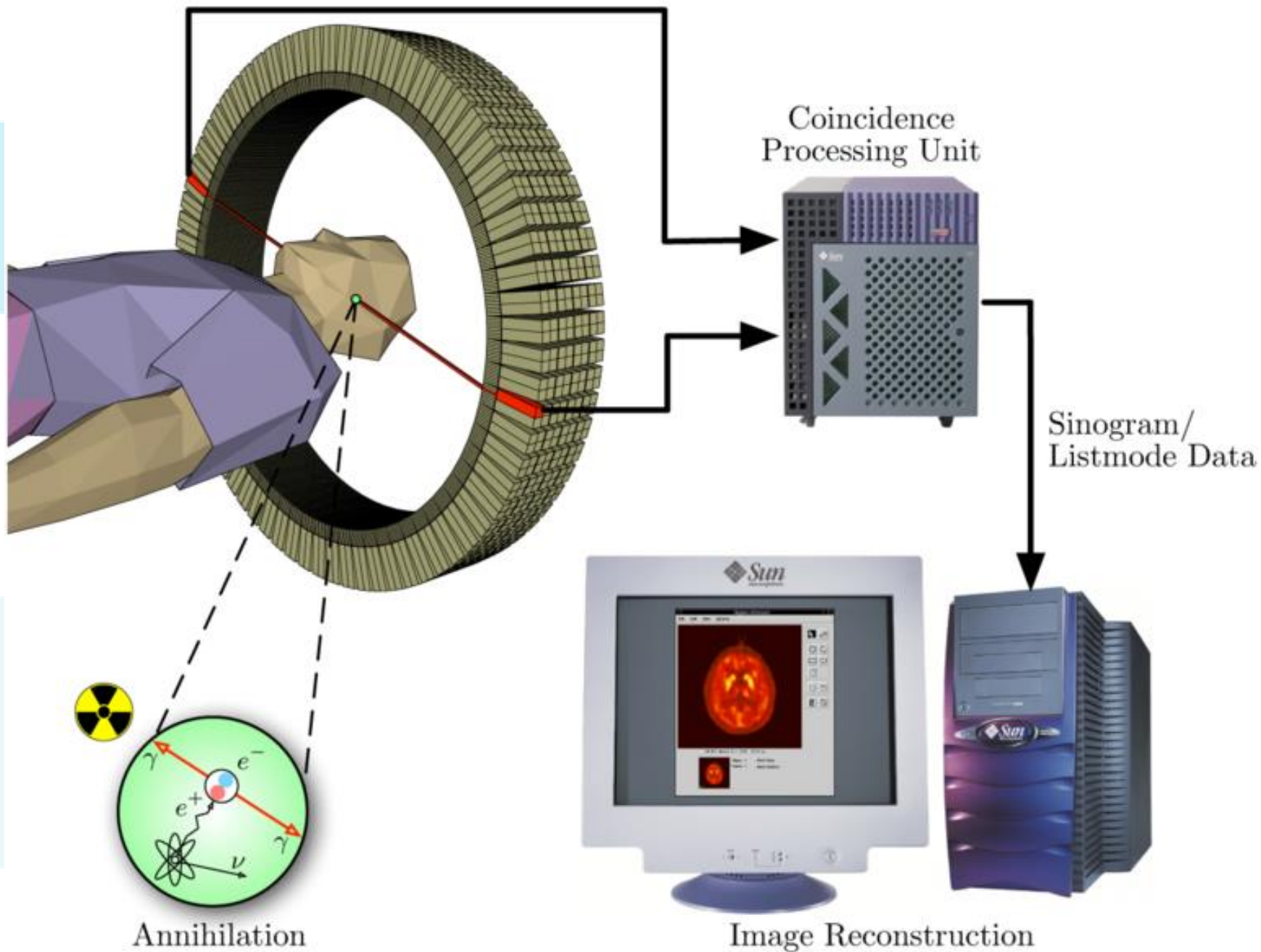


PET képalkotás



pozitron sugárzás →
 $^+e + ^-e$ annihiláció
($E=mc^2$)

↓
511 keV antiparallel
gamma fotonok,
ezeket detektáljuk

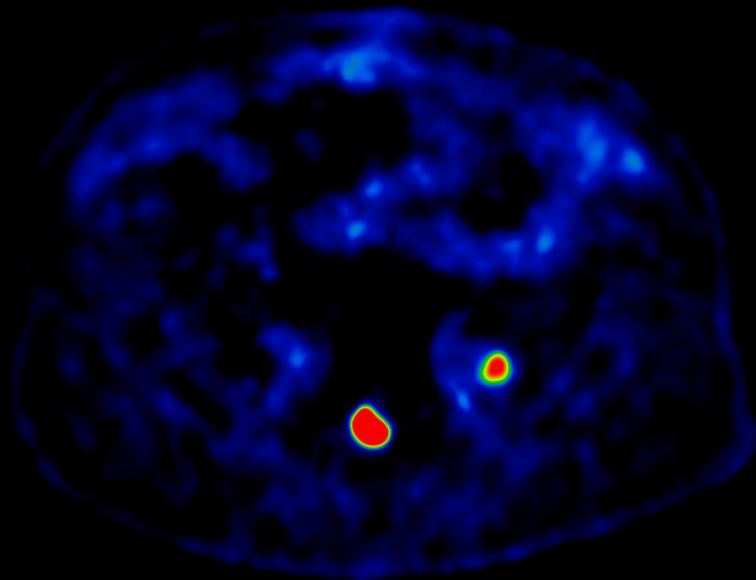


PET-CT képalkotás

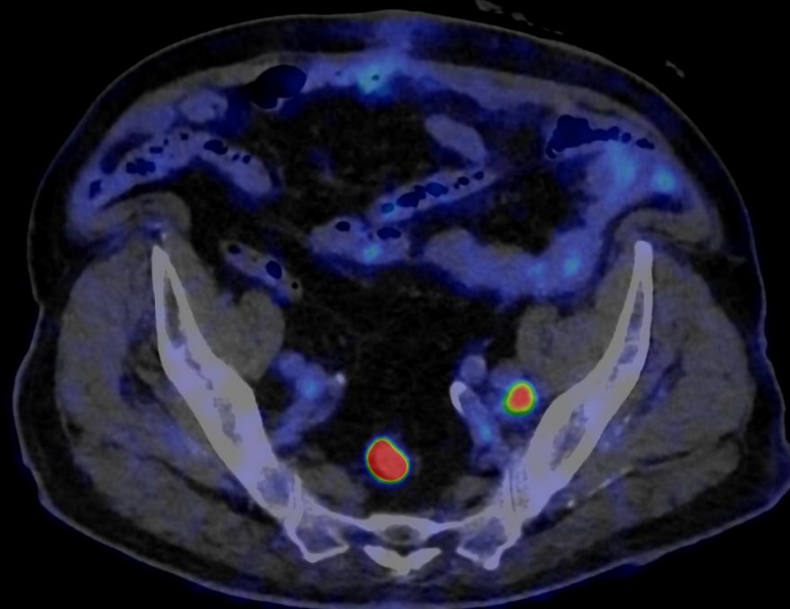
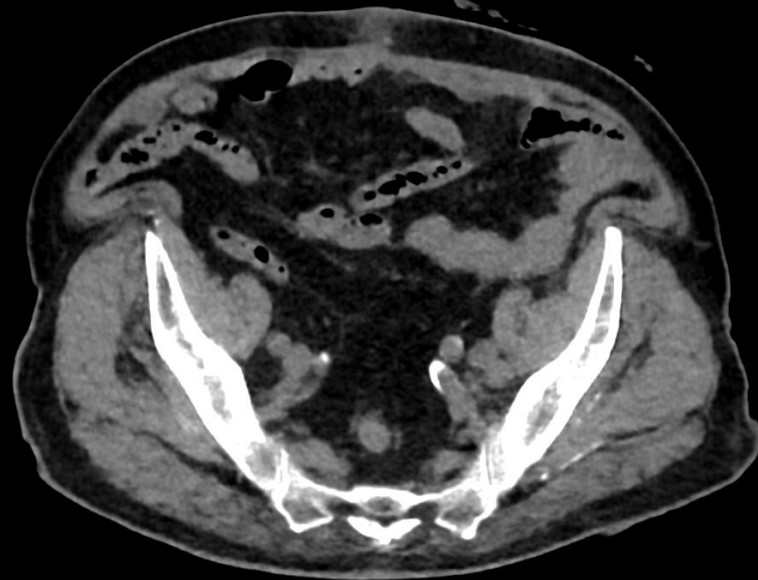
- PET-leképezést CT vizsgálat előzi meg, de a beteg ugyanabban a pozícióban van (a két készülék egy gantryben)
- CT: low dose, nem kontrasztos
- CT célja:
 - anatómiai lokalizáció
 - gyengítéskorrekció
- PET + CT < PET-CT
- Kérdés: teljes értékű CT készüljön-e?



PET



CT

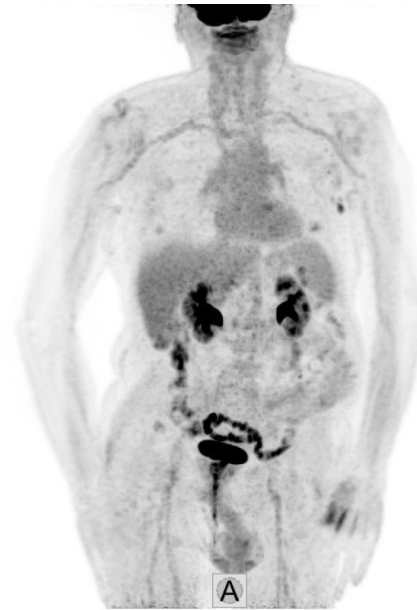


Fúziós kép (PET-CT)

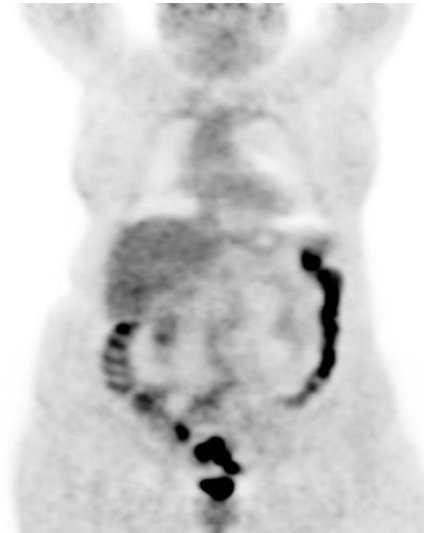
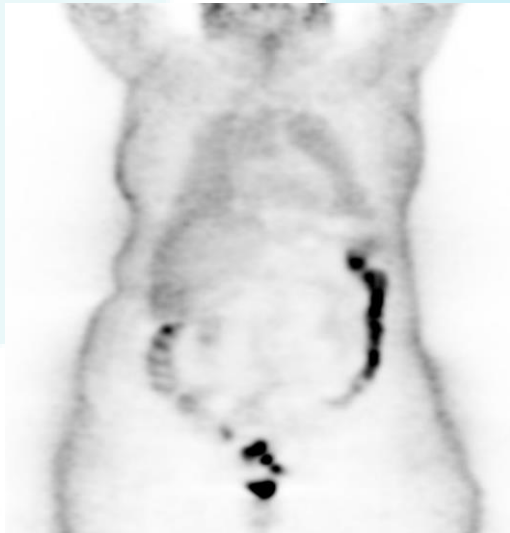
Gyengítéskorrekció



NAC



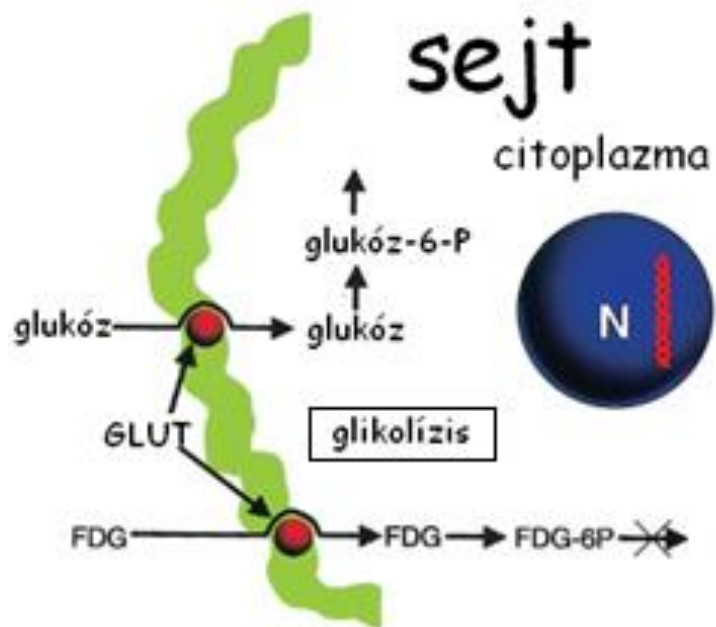
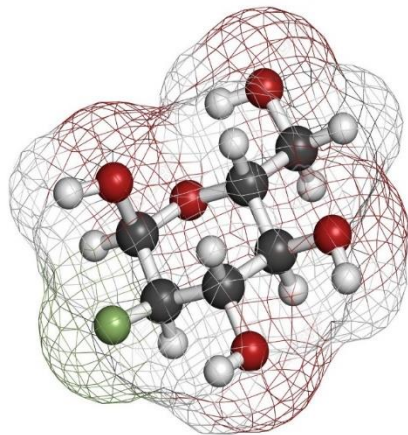
AC



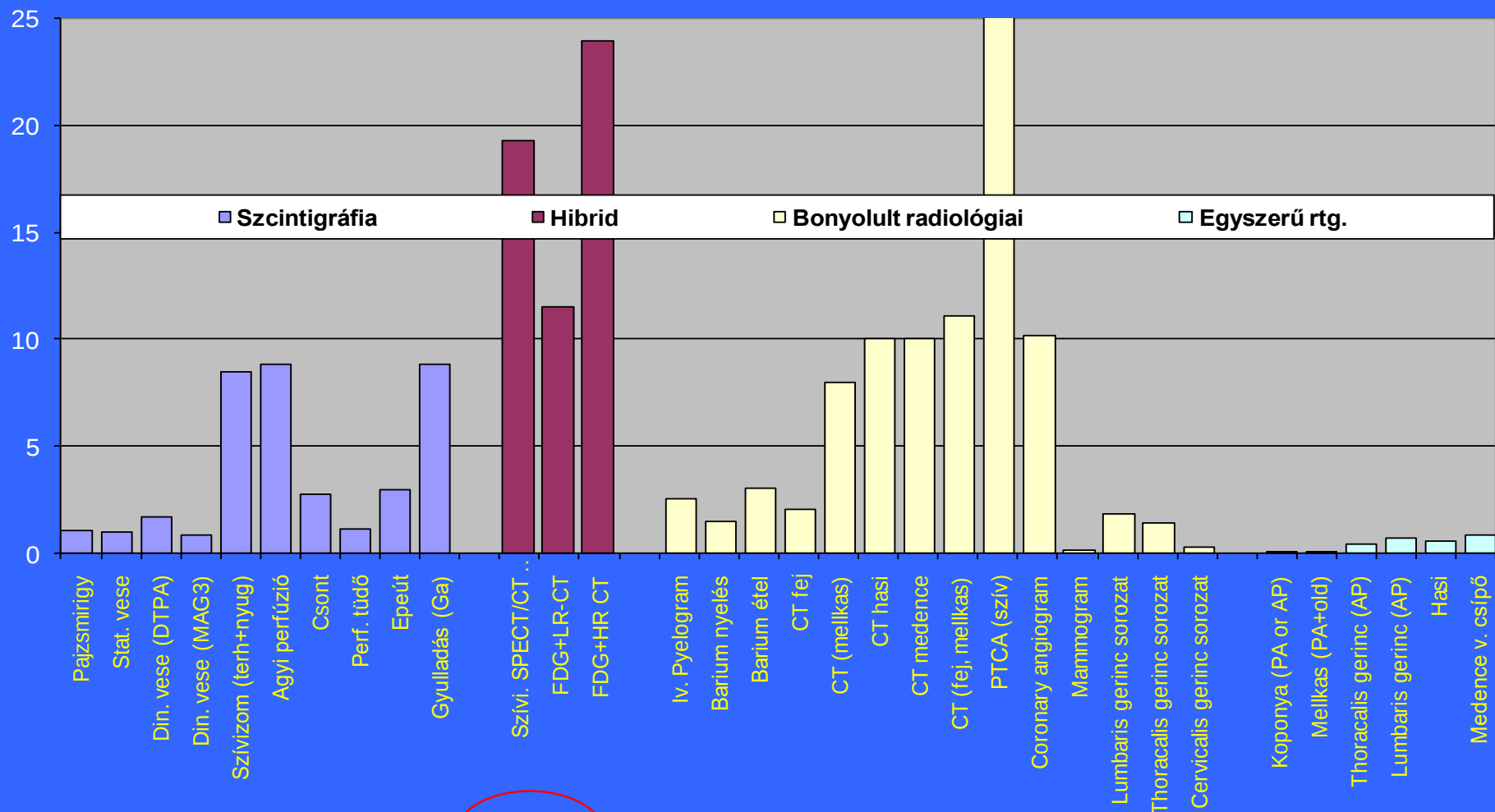
Fluoro-dezoxi-glukóz (FDG)

- ^{18}F izotóppal jelölt glükóz analóg molekula (2-fluoro-2-dezoxy-D-glucose)
- a sejtek, szövetek glükóz-metabolizmusa vizsgálható vele (nem tumor-specifikus tracer!)
- széles körben használható (onkológia, neuro-pszichiátra, kardiológia, gyulladások)
- fiziológiásan magas felvétel az agyban
- vizelettel választódik ki (vesék, húgyutak nehezen vizsgálhatók)
- hozzáférhetősége korlátozott (Mo.-on 3 helyen gyártják)
- néhány 100 km-en belül szállítható
- viszonylag olcsó

^{18}F -FDG



Effektív dózisek (mSv)



(M.o.-on egy embert évi átlag **2,4 mSv** természetes háttérsugárzás ér)

Az FDG-PET-CT fő alkalmazási területei

- **Onkológia + gyulladások (85%)**
- **Neuro-pszichiátria (10%)**
- **Kardiológia (5%)**

Irodalmi adatok alapján a megfelelő indikációval végzett PET-CT vizsgálattal nyert többlet-információ az onkológiai betegek legalább 20-40% -ánál vezet a terápia megváltoztatásához

Tumorok FDG-aviditása

FDG felvétel

Melanoma
Agresszív lymphoma
Hodgkin-kór
Colorectalis carcinoma
NSCLC
Nyelőcső cc.
Fej-nyaki carcinoma

Ductalis inv. mamma cc.
Roszul diff. pajzsmirigy cc.
Heretumor
Pancreas cc.
Recurrent ovarialis tumor
Indolens NHL
Bronchioloalveolaris cc.
Vesesejtes cc.

Lobularis mamma cc.
Mucinosus carcinomák
Gyomor
pecsétgyűrűsejtes cc.
Prostatarák
Primer ovarialis tumor
Jól diff. pajzsmirigy cc.
Hepatocellularis cc.

Az FDG PET-CT onkológiai alkalmazási területei I.

- **A betegség stádiumának meghatározása (NM staging-ben túlja felül az anatómiai képalkotókat)**
- **Terápiás válasz monitorozása: interim vizsgálatok (2-3. kemoterápiás ciklus után PET-CT – ez alapján protokoll váltás?, lymphomák, emlő daganatok, stb.)**
- **Residuális szövet differenciálása műtét, radio- ill. kemoterápia után (tumor vagy hegszövet?, kivárási idő!)**
- **Primer tumor kutatás ismert áttét esetén**
- **Recidíva kimutatása**

Az FDG PET-CT onkológiai alkalmazási területei II.

- **Biopszia optimális helyének meghatározása (melyik nyirokcsomóból?, nagyobb elváltozáson belül metabolikusan aktív terület)**
- **A malignitás fokának megítélése (pl. agytumor, lymphomák)**
- **Malignus-benignus laesiók elkülönítése (SPN, ha egyéb eljárások nem vezettek eredményre, ill. a noninvazivitás fontos szempont)**
- **Sugárterápia tervezés: viabilis tumorszövet határának megállapítása**

PET-CT indikációs lista 2022. február óta

Sorszám	Betegség megnevezése	Betegség BNO csoportjai
3.1.	Fej és nyaki neopláziák	C00-C14, C30-C32
3.2.	A nyelvcső rosszindulatú daganata	C15
3.3.	Gyomorcarcinoma	C16
3.4.	Colorectalis carcinoma	C18-C21
3.5.	A hasnyálmirigy rosszindulatú daganata	C25
3.6.	Nem-kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)	C34
3.7.	Kissejtes tüdőcarcinoma (SCLC)	C34
3.8.	Szoliter pulmonális nodulus	R91
3.9.	A bőr rosszindulatú melanómája	C43
3.10.	A emlő rosszindulatú daganata	C50
3.11.	A szeméremtest rosszindulatú daganata	C51
3.12.	A méhnyak rosszindulatú daganata	C53
3.13.	A méhtest rosszindulatú daganata	C54
3.14.	A petefészek rosszindulatú daganata	C56
3.15.	A prostata rosszindulatú daganata III.-IV. stádium	C61
3.16.	Az agy és gerincvelő rosszindulatú bizonytalan és ismeretlen viselkedésű daganatai	C70-72, D42-D43
3.17.	A pajzsmirigy rosszindulatú daganata	C73
3.18.	Hodgkin kór, non-Hodgkin lymphoma	C81-C83, C8510-C8590
3.19.	Ismeretlen kiindulású malignus daganatok (CUP)	C76-C80
3.20.	Epilepszia	G4000, G4030
3.21.	Tüdőtranszplantáció előtti kivizsgálás	D86.0; D86.1; D86.2; D86.8; D86.9; J47; I27.0; I27.8; J84.1; J84.8; J84.9; E84.0; E84.1; E84.8; E84.9; J44.0; J44.1; J44.8; J44.9; Q21.80

A SUV definíciója, értelmezése

$$\text{SUV} = C_a \times \frac{M_{\text{ttkg}}}{A_{\text{inj}}} \quad \{\text{nincs mért.egys.}\}$$

C_a : adott pixel aktivitáskoncentrációja {MBq/ml}

M_{ttkg} : testsúly {kg}

A_{inj} : beadott aktivitás {MBq}

Hányszoros az aktivitás a kérdéses lézióban ahhoz képest, ami akkor lenne, ha az összes beadott radiofarmakon homogéнен oszlana el az egész testben.

Miért szemikvantitatív?

Legfőbb probléma: C_a (adott pixel aktivitáskonc.)

Sokmindentől függ:

- uptake time (várakozási idő – izotópbomlás)
- vércukorszint (diabetes!!)
- különböző rekonstrukciós módszerek
- farmakon sequestratio (vizelet, paravazatum)
- jelentős tumortömeg változás ugyanabban a betegben két vizsgálat között

De! – pl. a beteg testsúlya is változhat...

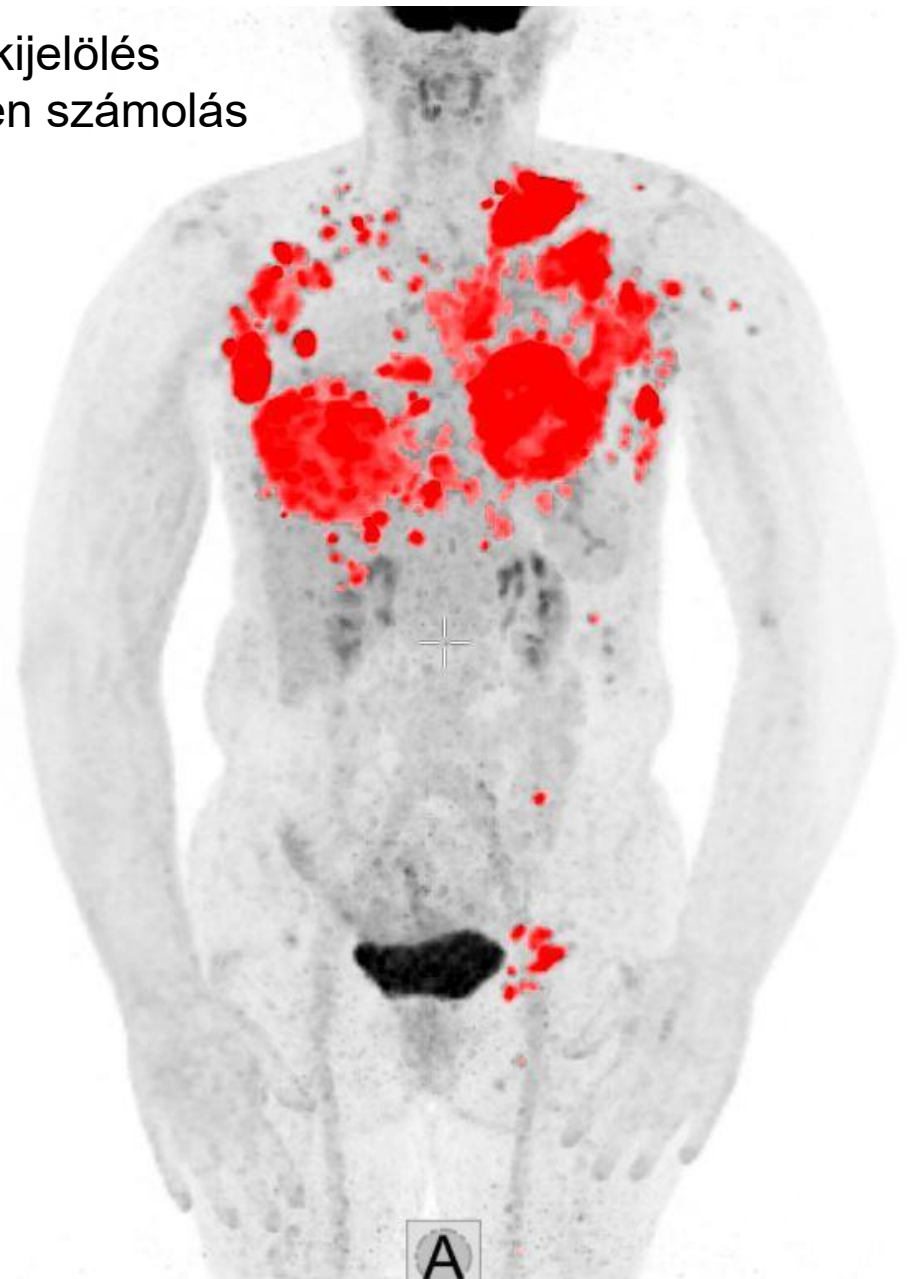
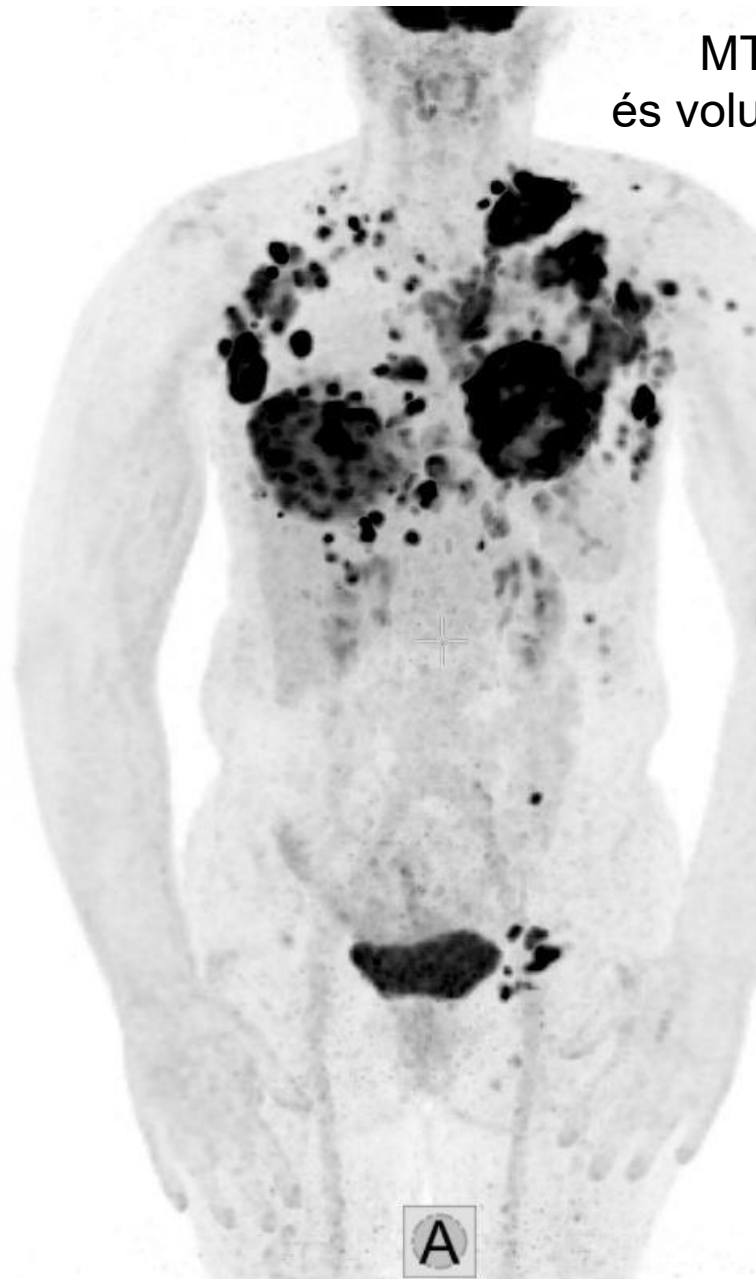
Újabb metabolikus paraméterek

- MTV (metabolic tumor volumen)
- TLG (total laesio glycolysis): $MTV \times SUV_{mean}$

Számítógépes textúra analízis:

- Heterogenitás
- Entrópia
- Szemcséesség
- Busyness

MTV kijelölés és volumen számolás



Egyéb lehetőségek: relatív kvantifikálás

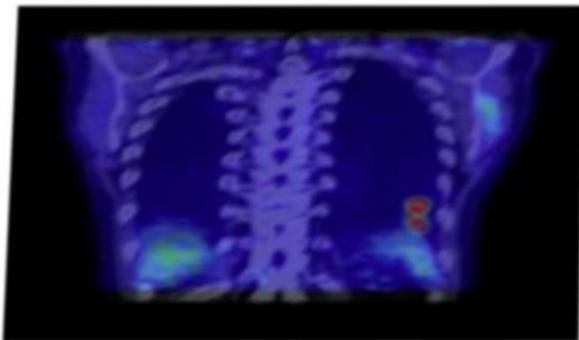
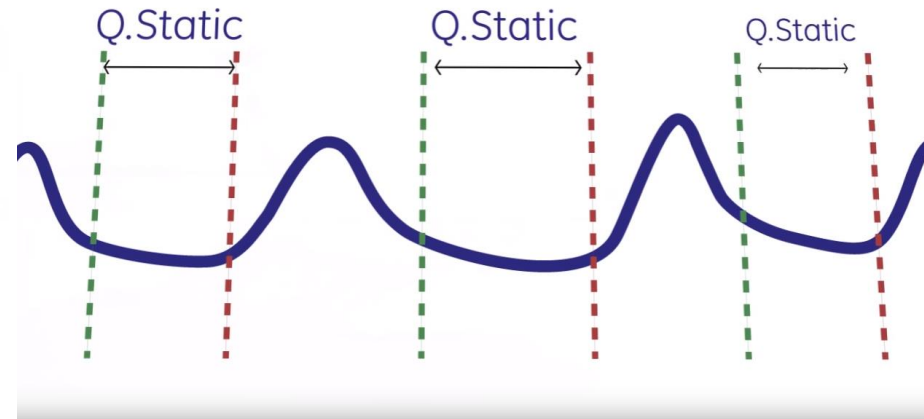
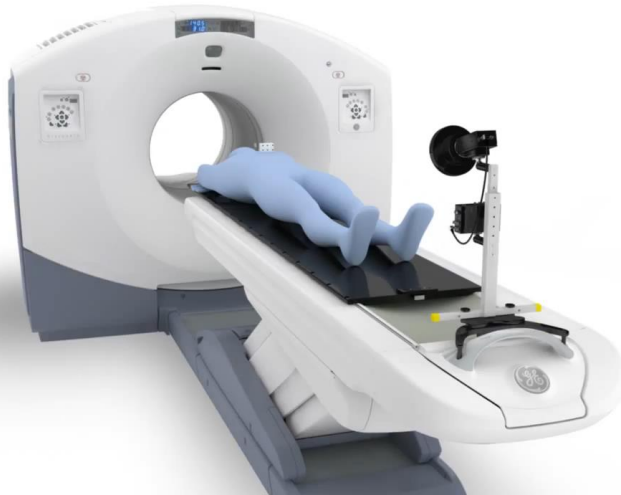
- Referencia területhez viszonyítás
 - De mi legyen az? Nincs igazán jó... máj tűnik a „legstabilabbnak”
- High-grade lymphomákban: Deauville (Lugano) score rendszer (májhoz ill. a mediastinalis vérpoolhoz hasonlítunk)
- Solid tumorokban: Hopkins score
 - 1 – nincs FDG felvétel
 - 2 – FDG felvétel a mediastinalis vérpool aktivitása alatt
 - 3 – FDG felvétel a mediastinalis vérpool és a máj aktivitása között
 - 4 – FDG felvétel enyhén meghaladja a májét
 - 5 – FDG felvétel jelentősen meghaladja a májét

A PET-CT diagnosztika kihívásai

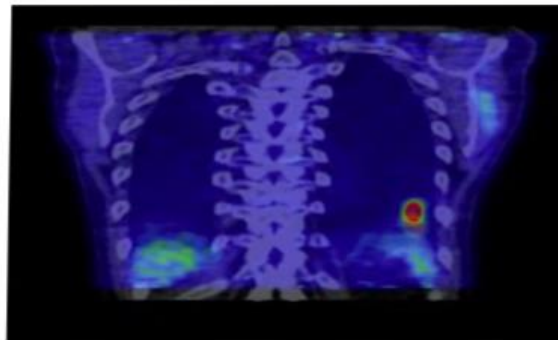
- A képminőséget rontja, az értékelést nehezíti:
 - CT: fémek (protézis, amalgám, pacemaker; a CT alapú gyengítés korrekció miatt a PET képek is műtermékesek)
 - PET: diabetes, vizsgálat előtti étkezés, fizikai munka, fázás (barnazsírszövet aktivitás), gyógyszerek
 - fúzió: mozgás (légzés, bélmotilitás, hólyagtelődés; beteg compliance)
- álpozitivitás: gyulladások, szöveti regeneráció (a CT-morfológia segíthet, de pl. az anamnesis ismerete is...)
- álnegativitás:
 - kis tumorméret (lokalizáció függő: kb. 5-8 mm alatt)
 - a tumoron belül az osztódó sejtek alacsony aránya (a low-grade tumorok általában nem FDG-avidak)
- sugárterhelés

Mozgás korrekció

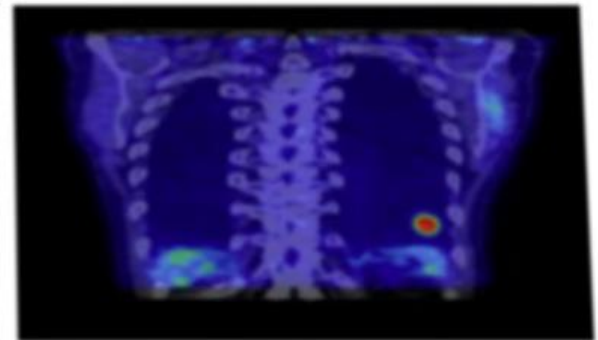
Légzéskapuzás (respiratory gating), **Q.static**



No motion correction



Motion VUE



Q.Static

A korszerű PET-CT válaszai

Általános cél: a pontosság (accuracy) javítása → a szenzitivitás és a specificitás növelése

- *szenzitivitás (kevesebb álnegatív)* - leképező rendszer (PET-CT kamera)
- *specificitás (kevesebb álpozitív)* - radiofarmakon

A leképező technika tökéletesítése

- Képminőség javítása
- Sugárdózis redukciója
- Vizsgálati idő csökkentése

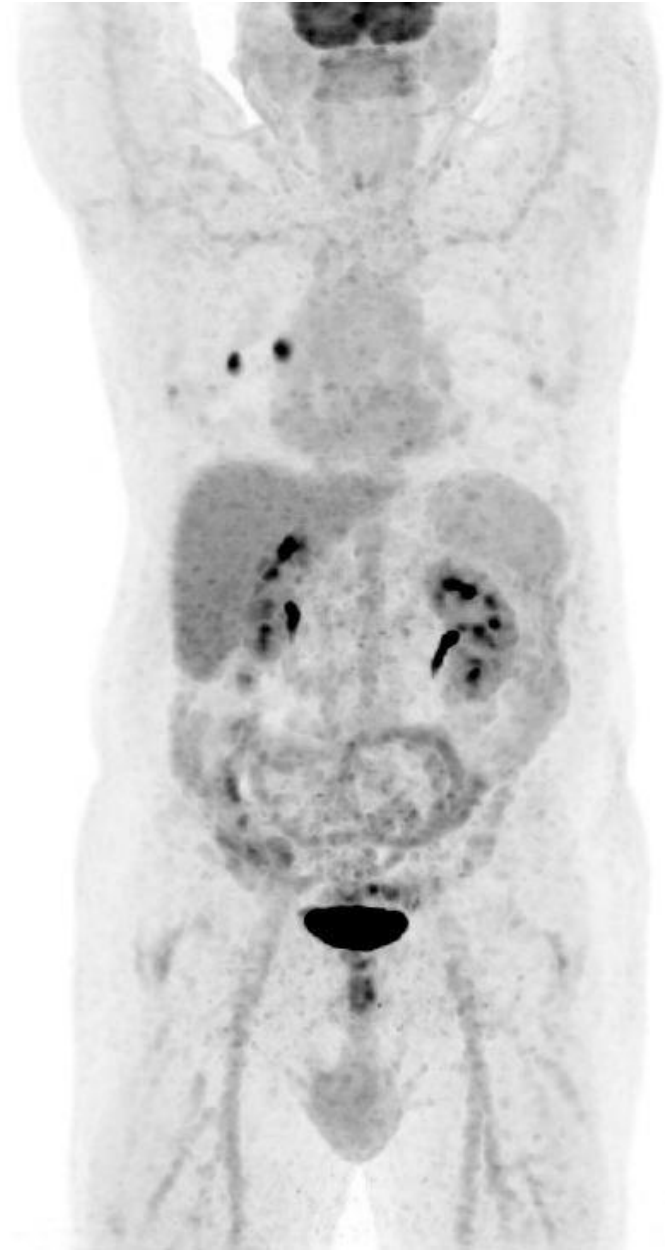
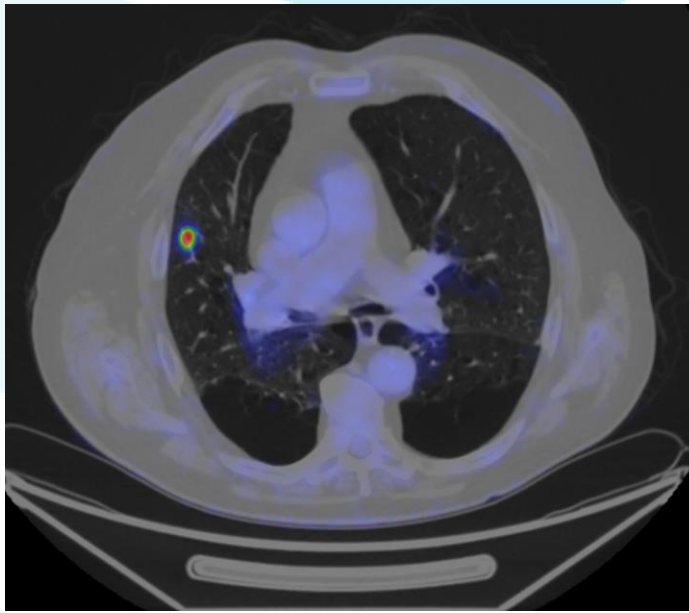
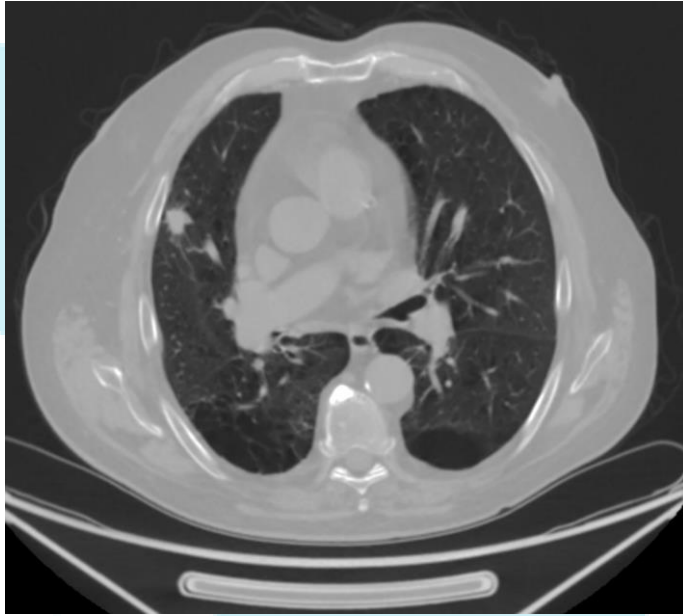
A fajlagosság fokozása

Enzim – substrat

Receptor – ligand

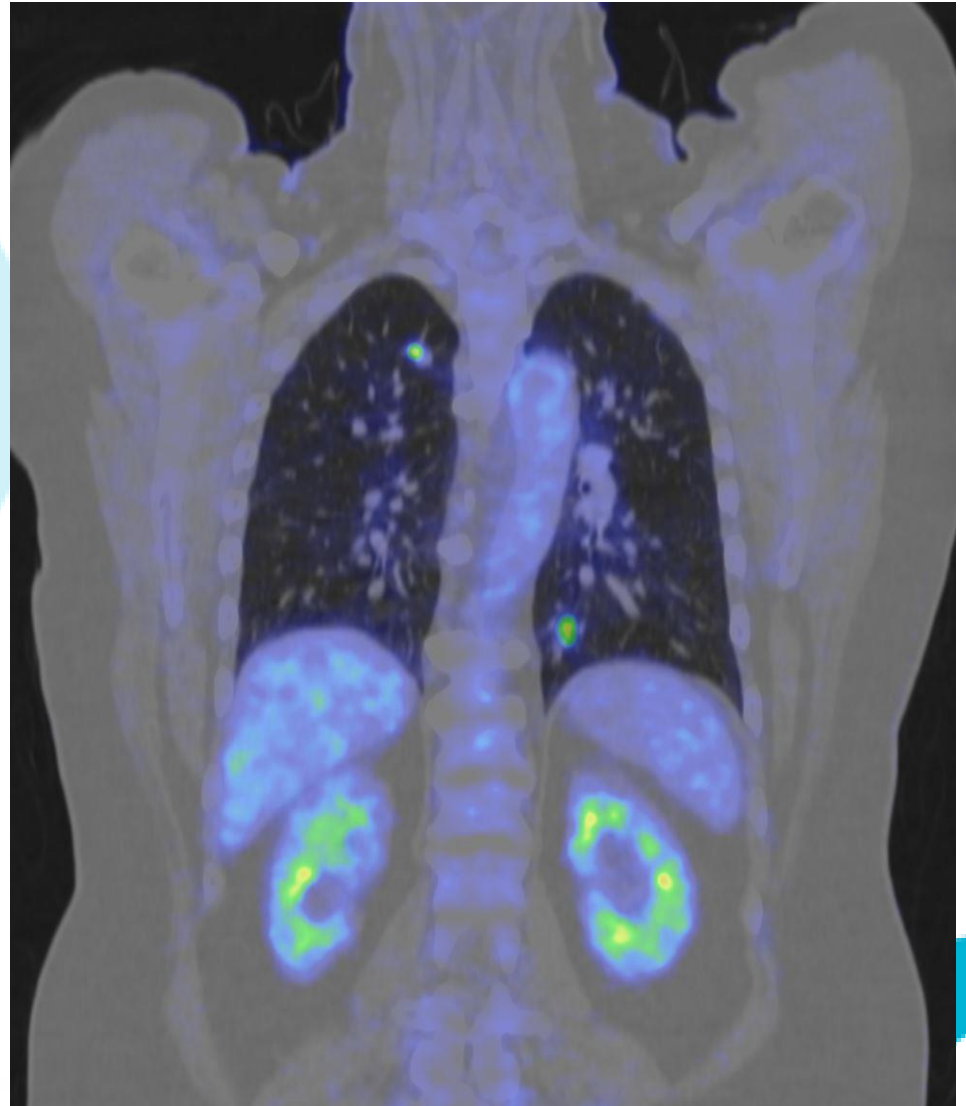
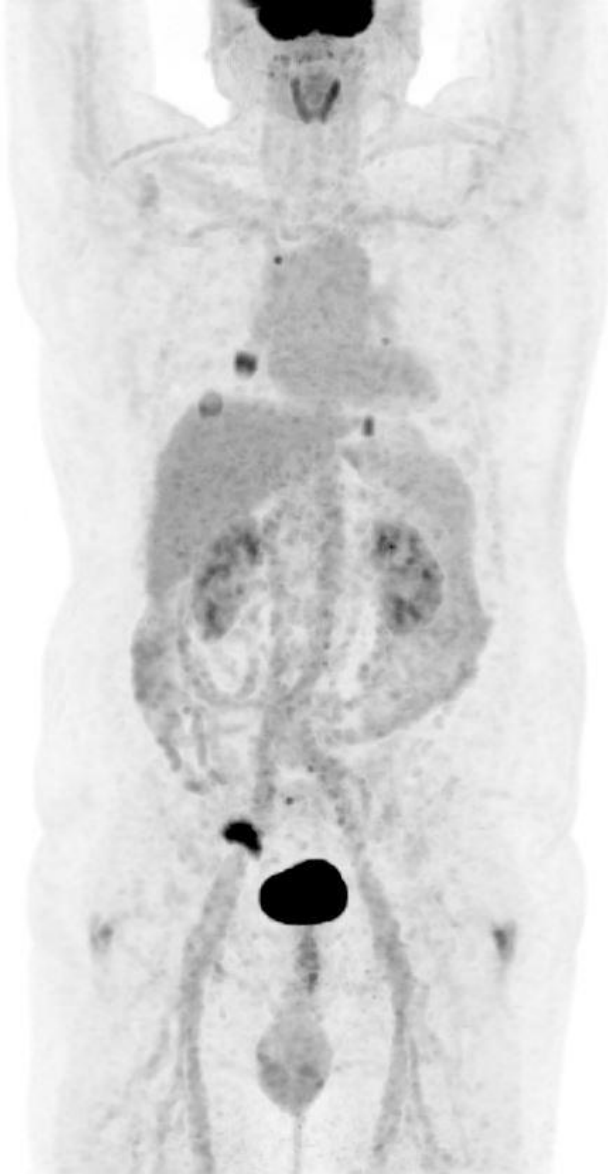
Antigén – antitest

Benignus/malignus elkülönítése
47é ffi, szűrővizsgálaton talált SPN a jobb tüdőben



(T)NM staging

56 é ffi, haematochesia kapcsán végzett endoscopia során
sigmabél adenocc. derült ki.



Th. monitorozás – interim vizsgálat lymphomában
21 éves ffi, klasszikus Hodgkin-lymphoma

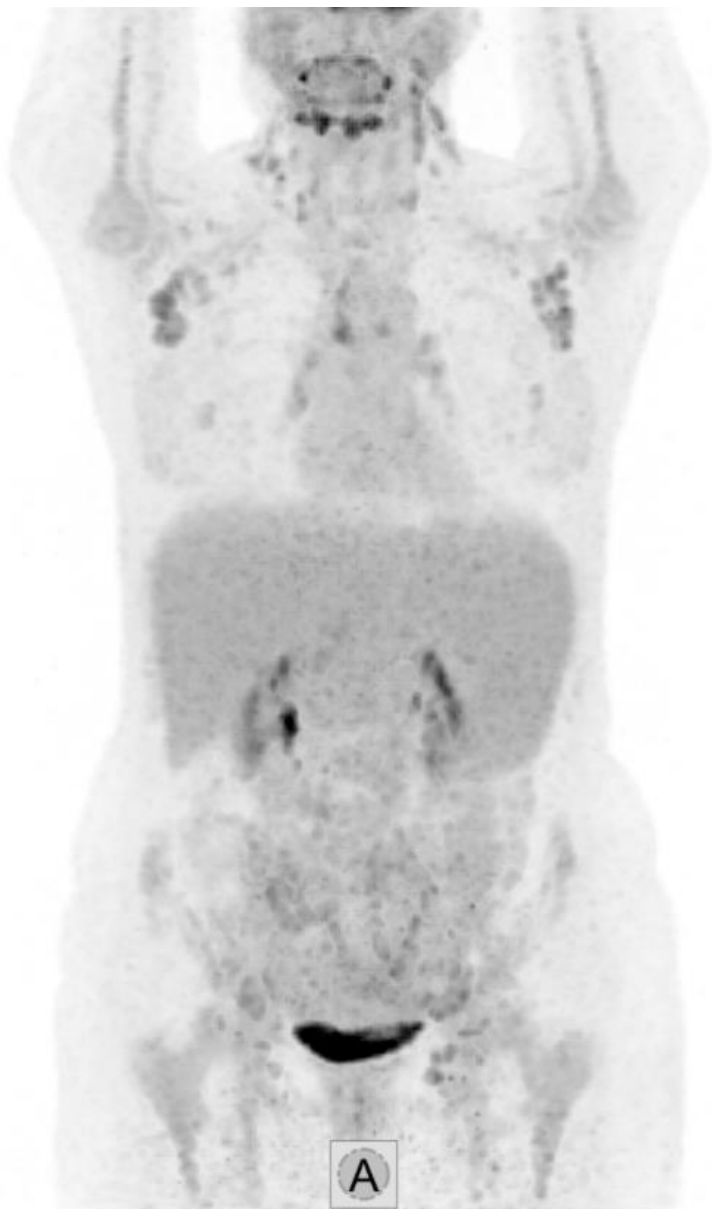


Primer staging



2 ciklus ABVD után

Low-grade -> high-grade transformatio (lymphomák)
55 éves nő, évek óta ismert B-CLL. Richter-transformatio gyanúja.



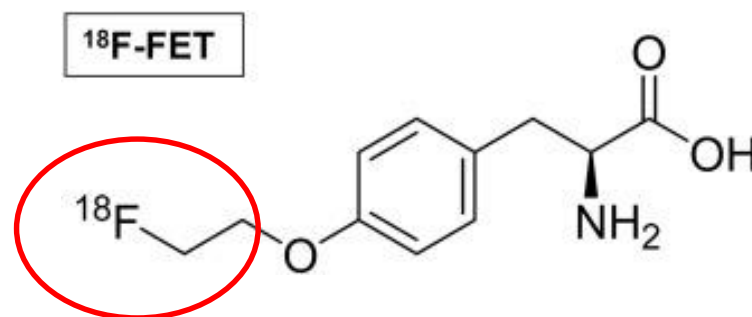
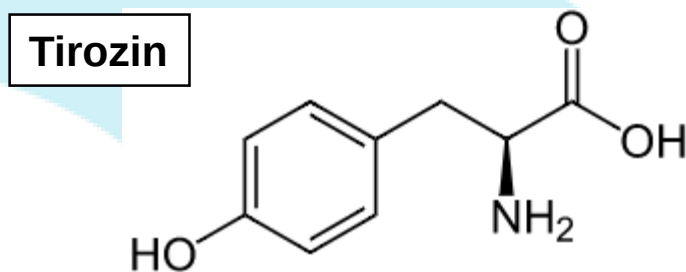
Baseline



1 év múlva

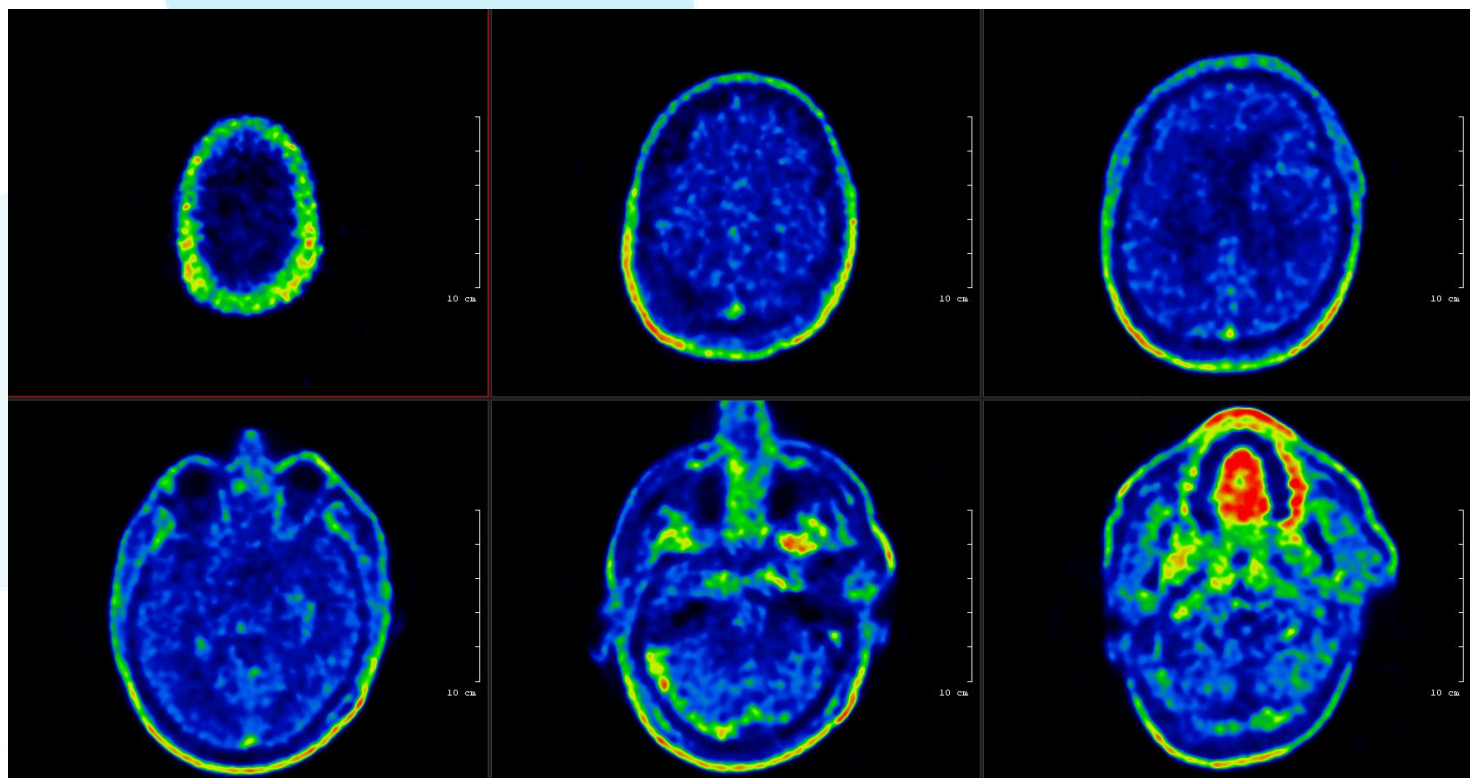
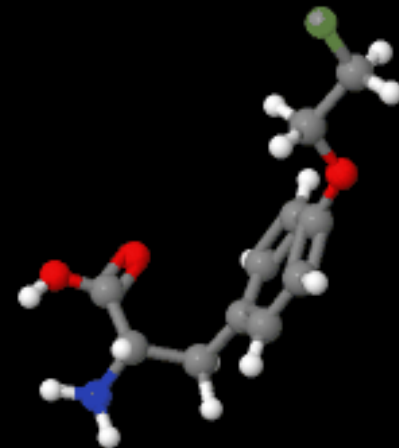
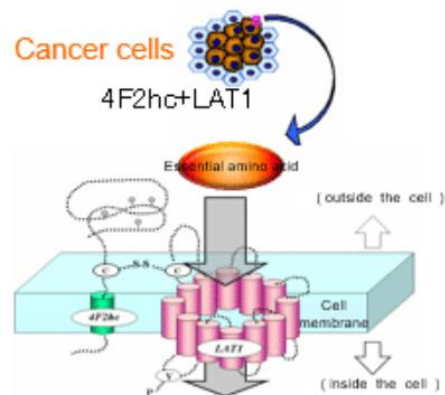
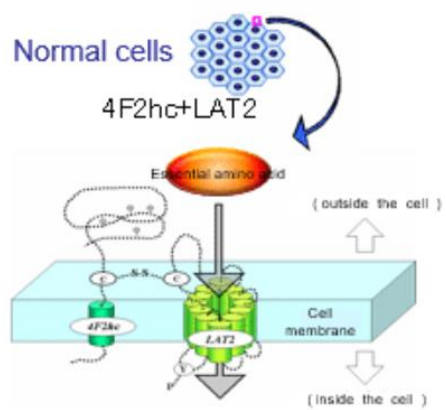
Fluoro-etil-tirozin (FET)

- ^{18}F izotóppal jelölt tirozin (nem esszenciális aminosav)



- a sejtek, szövetek aminosav-transzportja, -felhasználása vizsgálható vele (ez sem tumor-specifikus!)
- fiziológiásan alacsony felvétel az agyban !!**
- hozzáférhetősége korlátozott (Mo.-on 1 helyen gyártják)
- néhány 100 km-en belül szállítható
- NEM olcsó...

^{18}F -FET



A FET PET-CT klinikai indikációi

- Agy: alacsony háttéraktivitás, fiziológiás halmozások:
 - corpus pineale
 - vénás sinusok
 - plexus chorioideus
- De! rel. magas halmozás a malignus szövetben, így a fő indikációk:
 - Gliomák (low-grade is!)
 - Agyi metastasisok
 - Neurolymphoma

A FET PET-CT indikációs céljai

– Primer diagnózis:

- malignus-benignus laesio elkülönítése
- glioma prognosztika
- biopszia helyének kijelölése
- tu. határainak kijelölése – műtét és radioterápia tervezéshez

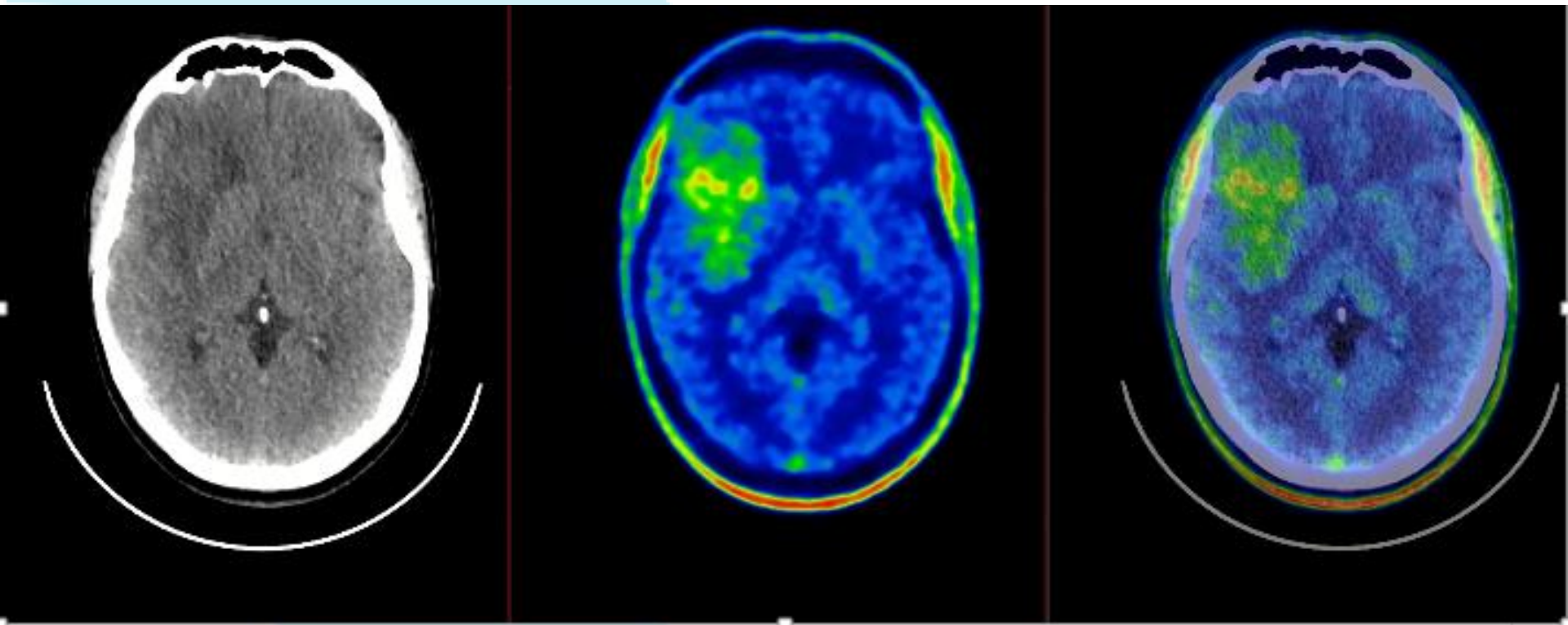
– Recidiva

- sugárnecrosis/pseudoprogressio – viabilis malignus szövet eldifferenciálása

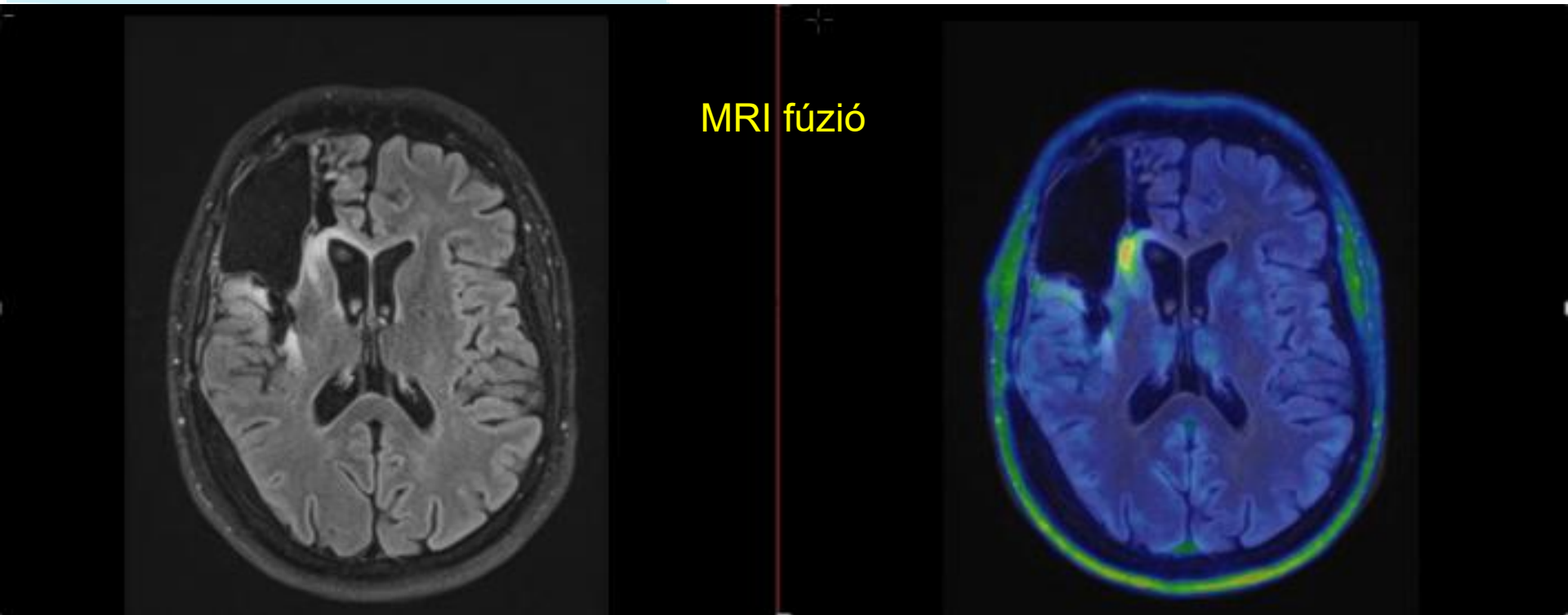
– Követés

- low-grade → high-grade transformatio
- terápiás válasz megítélése

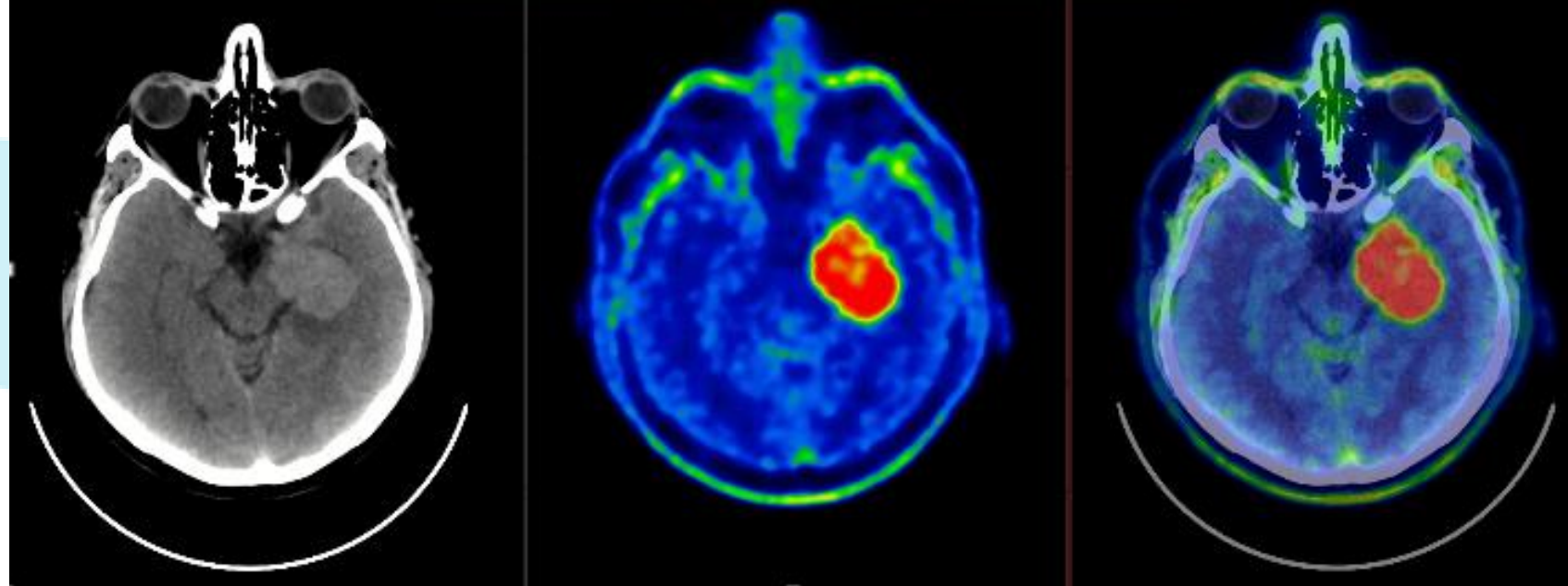
- 40 éves ffi
- 2019-ben epilepsia kapcsán kezdődött kivizsgálása jobb frontotemporalis tu.-ra utalt



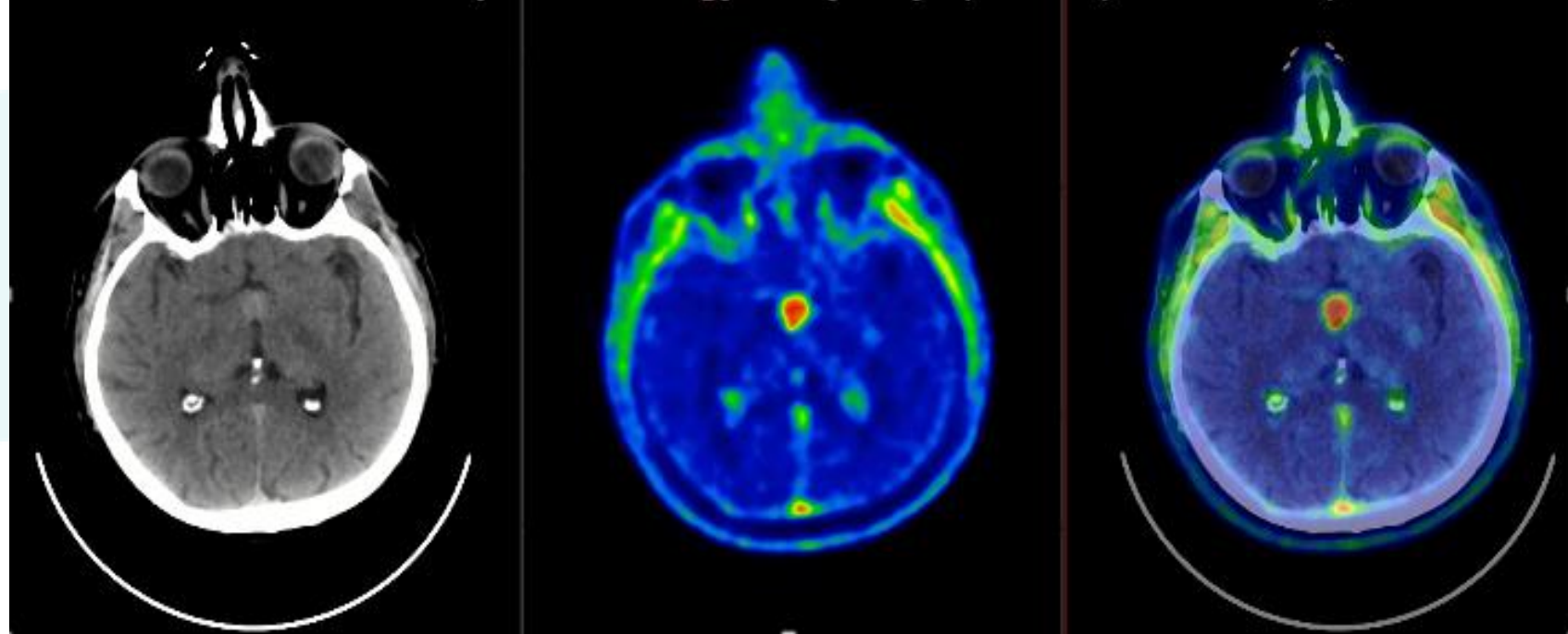
- szövettan WHO gr. II. oligodendrogliomát igazolt, melynek műtéti eltávolítása történt
- 2021. áprilisában kontroll MRI során recidiva felmerült



Melanoma malignum mpx. agyi metastasisa



Aktivált B-sejtes diffus nagy B-sejtes lymphoma (ABC DLBCL)



Összefoglalás („take-home message”)

- Hibrid képalkotás: morfológia + funkció egyszerre
- Leginkább fejlődő terület: PET-CT (PET-MR)
 - CT: anatómiai lokalizáció + gyengítéskorrekció
- Onkológiában leggyakrabban: **FDG**-vel végzett PET-CT
 - FDG: nem malignitás specifikus, „csak” szőlőcukor analóg
 - NM staging, th. válasz, stb.
- PET indikációk – bővített lista 2022. február óta
- SUV: szemikvantitatív – nem szabad túldimenzionálni !
 - MTV, TLG szerepe (jövő), relatív kvantifikálás
- PET-CT gyengeségei (álpoz., álneg., diabetes, stb.)
- **FET** PET-CT: agytumorok