

NUKLEÁRIS MEDICINA (klinikai molekuláris képalkotás és molekuláris alapú sugárterápia)

Szilvási István

Semmelweis Egyetem, Nukleáris Medicina Tanszék
MH EK Honvédkórház, Nukleáris Medicina Osztály

2016 szeptember

A NM DEFINÍCIÓJA

Nyílt radioaktív izotópok alkalmazása
diagnosztikai
terápiás
kutató
orvosi tevékenység céljából

(„Zárt” izotópokkal: brachyterápia)

Diagnosztika: in vivo

(az in vitro RIA+IRMA: laboratórium)

HEVESY GYÖRGY

Az izotópok kémiai (és biológiai)
tulajdonságai azonosak
Biológiai rendszerekben először ő (1924)
A nyomjelző (tracer) elv
Követhetők a folyamatok
A nukleáris medicina „atyja”
Kémiai Nobel díj 1943



RADIOIZOTÓPOK A MEDICINÁBAN

Izotóp: proton-neutron arány, ha instabil: radio
azonos proton: kémiai azonos!

Radioaktív izotópok: magátalakulás
következmény: sugárzás
részecske sugárzás
elektromágneses sugárzás

Mesterséges radioizotópok
neutron többlet: atomreaktor (maghasadás)
proton többlet: ciklotron

ORVOSI IZOTÓPOK BOMLÁSA

Neutron felesleg:

béta részecske („elektron” a magból)
kísérő gamma (a magból!)
(lehet metastabil: „m”)

Proton felesleg:

- pozitron: elektronnal annihiláció (2x511 keV)
- elektron (K) befogás: karakterisztikus rtg
kísérő gamma
- alfa sugárzás (hélium atommag)
(kísérő gamma)

Részecske sugárzás: terápiára (elnyelődik, LET érték)

Elektromágneses sugárzás detektálással: diagnosztikára

A LEGFONTOSABB RADIONUKLIDOK A NM-BAN

Diagnosztika: elektromágneses sugárzás

Tc-99m, I-131, Xe-133	gamma
Ga-67, In-111, I-123, Tl-201	rtg+gamma
C-11, N-13, O-15, F-18, Ga-68	annihiláció

Terápia: részecske sugárzás

béta: Y-90, I-131, Sm-153, Lu-177, Re-186

alfa: Bi-213, Ra-223, At-211...

A Tc-99m ELŐNYEI

(a SPECT diagnosztika 80 %-ában)

Fizikai: detektálásra optimális

140 keV gamma kamera: 70-400 keV
monoenergetikus (energia-ablak: $\pm 10\%$)

Biológiai: alacsony sugárterhelés

„tisztá” gamma (Mo-99-ből) és T_{1/2}: 6 ó.
beadható aktivitásmennyiség! (Poisson)

Praktikus

generátorból (Mo-99) eluálás, fiz.sóval (!)
stabil komplexképző (direkt v. liganddal)

RADIOFARMAKONOK

Szerv-, szövet-, molekuláris funkció-specifikus
radioizotópot tartalmazó vegyület

Legtöbbször jelzőként, ritkán ön maga

(pl. I-131, Rb-82, Sr-89, Ra-223,...)

Funkciók: szervfunkciók, molekuláris folyamatok

Ezért: Diagnózisban a funkció vizsgálata (kvantitatív)
és szöveti karakterizálás

Terápia: célzott, szelektív (nagy dózis!)

A radionuklid

csak a detektáláshoz (és)/ vagy a terápiára

Therapeuticumok pl. radiojód: I- 123 -124 -125 -131

szs ligandum jelzés: In-111, Tc-99m, Ga-68,
vagy: Y-90, Lu-177, Bi-213,

BIOLÓGIAI MECHANIZMUSOK

Fizikai mozgás SLN, bélvérzés, tüdő

Kompartment MUGA vérpool

Diffúzió DTPA, ventiláció

Kémiai kötődés MDP, PIB

Fagocitózis koloid, lép

Sejt leukocyt

Exkréció HIDA, EC

Molekuláris:

Transzport protein

NIS: jodid, NET: MIBG

Metabolizmus-enzim

FDG, FET, FCH, FLT...

Antigén-antitest, fragment, PSMA, CD20, NCA95

Receptor-ligandum peptidek (somatostatin)

Béta-amyloid florbetapir

Egyéb hypoxia, angiogenesis, ...

A MOLEKULÁRIS IMAGING

(A radiofarmakonok is molekulák, de:)

Molekuláris imaging:

sejt és molekuláris szintű folyamatok szintjén

Vezérhájója a nukleáris medicina

(elsősorban a PET, mert a biomolekulák PET-tel)

Oka: 1. anyagmennyiség: pico-nano-moláris

2. nagyszámú biomolekula jelezhető

Több ezer potenciális target,

de a klinikumban melyik hasznos?

arra specifikus előállítható-e?

működik-e?

DETEKTÁLÁS

Képkalkotó berendezések 2 csoportja

Gamma kamera (H. Anger, 1957)

Szcintillációs kamerák, látómező

Detektorok fejlődése: kristályok, digitális,
korrekciók, félvezető, dedikált,...

Üzem módok: statikus és dinamikus

spot, teljes-test, SPECT, kapuzott

Pozitron kamera (PET)

(M.M.Ter-Pogossian – M.E.Phelps)

BGO, GSO, LYSO, blockdetektorok,

16-21 cm axiális, 3D adatgyűjtés

GAMMA KAMERA (SPECT)

Körbe forog (lépések, folyamatos)

circuláris, elliptikus (közel!)

64-128 vetületi kép

Rekonstrukció:

iteratív vagy filterezett visszavetítés

Korrekciók:

attenuáció, Compton, detektor-válasz (felbontás)

Metszeti képek

transversális, coronális, sagittális

3 D kijelzés

A PET ELŐNYEI a SPECT-tel szemben

Érzékenyebb: mert nincs kollimátor!
Felbontóképesség (műszaki, ill. biológiai)

SPECT: 10 mm, PET: 4-5 mm
(kisátlatban SPECT ill. PET: 1 mm alatti)

Kvantitatív (a SPECT nehezebben)
abszolút (pl. mL/min/g, mol/min/g)

Biomolekulák jelzése!!! Ez a lényeg.
a biológiai tulajdonság nem vagy alig változik

C-11, N-13, O-15, **F-18, Ga-68....**

A F-18 ELŐNYEI

A biomolekulákat rendszerint pozitronsugárzó radionuklidokkal (C-11, N-13, O-15, F-18) jelöljük. Előállításuk ciklotronban.

A F-18 számos biomolekulát képes megjelölni.

- A glükóz F-18-cal jól jelölhető: FDG
- A F-18 fizikai felezési ideje: 110 perc
Szállítható: egy ciklotron több PET-et lát el

FDG – PET F-18-2-deoxi-fluoro-glükóz

A PET sikere az FDG molekula miatt!

Oka: a tumorsejtek glükózfelhasználása fokozott (Warburg 1929), onkológia !

Az onkológiában költség-hatékony „megéri”:
mert: kicsiny metastasisok kimutatása
tumor-nem tumor elkülönítése

A terápiás tervet az esetek 1/3-ban megváltoztatja. Elkerülhető a költséges, de haszontalan terápia és a felesleges műtét!

AZ FDG PET ELVI INDIKÁCIÓI AZ ONKOLÓGIÁBAN

- Tumor – nem-tumor? (mi a CT/MR képlet?)
- Staging
- Restaging
- Terápiás válasz előjelzése („interim” PET)
- Recidiva-recurrens tumor kimutatása
- Primer tumor keresés
- Sugárterápia tervezése (biológiai térfogat)!

EGYÉB F-18 RADIOFARMAKONOK

F-18-NaF
F-18-cholin
F-18-DOPA
F-18-FET
F-18-FLT
F-18-MISO
Stb., stb...

NEUROPSZICHIÁTRIA - PET

Demenciák: korai kimutatás, differenciáldg.

(perfúzió: SPECT is jó)

Metabolizmus: FDG eloszlás

Amyloid, tau-protein (Alzheimer)

Epilepsia (focus) interictalis

Receptorok: pl. D2, DAT (Parkinson)

Egyebek

KARDIOLÓGIA - PET

Szívizomperfúzió vizsgálata: kvantitatív !
abszolút érték (mL/min/g) !

korai diagnózis, terápia követése

N-13-ammónia

Rb-82-klorid

F-18-flurpiridaz

Oxidatív metabolizmus

C-11-acetát

Adrenerg beidegzés

Szívizom anyagcsere vizsgálata F-18-FDGvel
viabilitás (hibernált: revaszkularizáció!)

HIBRID KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK: 1+1=3

I. SPECT/CT, PET/CT

Hibrid berendezések: különböző modalitások

„szimultán” a funkció és a morfológia

azonos gantry-n

(ha külön: szoftveres fúzió, pontatlanabb)

a beteg azonos helyzete, fiziológiai állapota

A CT szerepe:

1. Anatómiai lokalizálás, ezáltal fajlagosabb

2. Attenuáció korrekció: gyors és pontos

NEM diagnosztikai CT!

„low dose”: a beteg sugárterhelése

SPECT/CT: A CT SZEREPE

■ Lokalizálás

Onkológia:

pajzsmirigyák, pheochromocyt., NET, SLN,...

Nem onkológiai:

parathyreoidea, leukocytá, csont, stb.

■ Attenuáció korrekció

pl. kardiológia (myocardiális perfúzió)

a szöveti sugárgyengítés korrekciója

(kvantitatív vizsgálatokhoz elengedhetetlen)

HIBRID KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK II: A PET-MR

Az MR előnyei:

■ Lágyrész kontraszt kiváló

bonyolult anatómia (nyak, kismencede)

■ Sugárterhelése nincs

pediátria, ismételt PET-ek

De:

■ Attenuáció korrekció (?)

■ Klinikai indikációk kialakulóban

■ Költség-hatékonyság ??

Kutatás !

NEM-KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK IS

Ex vivo biológiai minták mérése („üreges kristály”)
szérumból, vizeletből

(pl. clearance, Schilling test)

Kisméretű detektorok

Funkció (pajzsmirigy, szív, vese)

Lokalizálás

intraoperatív szondák

(sőt kisméretű kamerák is)

pl. sentinel nyirokcsomó

A NM DIAGNOSZIKAI MÓDSZEREK ELŐNYEI

Szöveti karakterizálás, Identifikálás (sokoldalú)
mi a radiológiai képlet ?

Funkció vizsgálata (molekuláris imaging!)

kvantitatív

pl. vese: %, clearance, transit-idő...

pl. PET: SUV, absz.: pl. mol/min/g...

Noninvazív

általában iv. injekció + sugárterhelés

nem toxikus

A NM DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK HÁTRÁNYAI I.

1. Geometriai felbontóképesség korlátozott
csak a célszerv, célfolyamat ábrázolódik
(amiben a radiofarmakon részt vesz)
anatómia-morfológia? lokalizálás?

Mértéke:

- műszaki paraméterek (FWHM)
- humán vizsgálatban: a kontraszt!
pl. pajzsmirigyben apró forró göb!
de nagy inhomogén májban kiesés?

A NM DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK HÁTRÁNYAI II.

2. Sugárterhelés

Gamma sugárzás	1- 7 mSv
Annihilációs sugárzás	5-10 mSv
K-elektron, belső konverzió	15 mSv

Dózis-csökkentés lényeges!

Sugárvédelmi alapelvek betartása!

Indikáció! Előbb a nem-ionizáló! ALARA !

aktivitásmennyiség: csak referencia-szintek

Instrumentáció folyamatosan fejlődik

hardware is, software is

A NM HELYE A KÉPALKOTÓ DIAGNOSZTIKÁBAN

- Funkcionális képalkotás
funkció, biológiai karakterizálás
- Radiológiával
szoros együttműködés !
- Az együttműködés területei
a betegellátásban: diagnosztikai algoritmusok
folyamatos változásban (pl. PET/MR)
a graduális és a szakorvosképzésben is

TÁVLATOK I.

KÓRFOLYAMAT	MOLEKULA pl.
■ Apoptosis	Annexin V, ML
■ Angiogenesis	VEGF, integrinek
■ Hypoxia	misonidazol, FMISO
■ MDR	sestamibi
■ gyógyszerkutatás	gyógyszer biodisztribúció
■

TÁVLATOK II.

Génállomány leképezése

F-18 oligonukleotidok („nukleáris”)
komplementer bázispárok
onkogének ábrázolása, lokalizálása
a mRNS antisense könnyebb
legkönnyebb a protein-termék kimutatása!
(antigén, receptor, enzim, transporter)

Génexpresszió leképezése

(génterápia - riporter gén)
pl. HSV-Tk co-expressziója révén, ami
pl. F-18-deoxitimiddel kimutatható

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET