

NUKLEÁRIS MEDICINA

(klinikai molekuláris képalkotás és
molekuláris alapú sugárterápia)

Bevezetés

Prof. Dr. Szilvási István
Semmelweis Egyetem, ÁOK
Nukleáris Medicina Tanszék
2015

DEFINÍCIÓ

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 (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: ezért kémiai azonos!

Radioaktív izotópok: magátalakulás
következmény: sugárzás
részecske sugárzás
elektromágneses sugárzás

Mesterséges radioizotópok

neutron többlet: atomreaktor (maghasadás)
proton többlet: ciklotron

ORVOSI IZOTÓPOK bomlásmódjai

Neutron felesleg:

béta részecske („elektron” a magból)
kísérő gamma (a magból!)
ami lehet metatabil

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 RADIOIZOTÓPOK

Diagnosztika: gamma, karakt.rtg, annihiláció

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, Re-186,-188...
alfa-sugárzók is: 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

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

Praktikus

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

Mikor nem Tc-99m a jelzés a SPECT diagnosztikában?

Nem jelezhető

pl. glükóz
(általában a biomolekulák)

Túl lassú a biológiai folyamat

pl. mellékvesekéreg szteroid szintézis

RADIOFARMAKONOK

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

Legtöbbször jelzőként, ritkán önmagában

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

Funkciók: szervfunkciók, molekuláris folyamatok

Diagnózisban a funkció vizsgálata (kvantitatív)
és szöveti karakterizálás

Terápiában célzott, szelektív (nagy dózis!)

Az izotóp: csak a detektáláshoz és/ vagy a terápiára

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

sms ligandum: - In-111, Tc-99m, Ga-68,..
- Y-90, Lu-177, Bi-213,..

A RADIONUKLID a radiofarmakon

F-18-Natriumfluorid

Cr-51-Natriumchromát

Ga-67-gallium-citrát

I-123-, I-124-, I-131-Natriumjodid

TI-201-Thalliumklorid, Rb-82-klorid

Xe-133

Ra-223-diklorid

BIOLÓGIAI MECHANIZMUSOK

Fizikai mozgás SLN, bélvérzés, tüdő

Kompartment MUGA vérpool

Diffúzió DTPA, ventilláció

Kémiai kötődés MDP, PIB

Fagocitózis koloid, lép

Sejt leukocyta

Exkréció HIDA, EC

Molekuláris folyamatok

Aktív transzport pajzsmirigy, adrenerg

Metabolizmus-enzim FDG, FET, FCH, FLT,..

Antigén antitest, fragment, peptid

Receptor ligandum

Béta-amyloid florbetapir

Egyéb hypoxia, angiogenesis, ...

A RADIOFARMAKOLÓGIA FEJLŐDÉSI IRÁNYA

1. Specifititás!
2. Molekuláris imaging!
(az élett folyamatok molekulái)
3. Target azonosítás
Receptor - ligandum
Antigén - Antitest
Enzim – Szubsztrát
Depozitum - vegyület
4. Molekula fejlesztés
5. Radioizotópos jelzés

A MOLEKULÁRIS IMAGING

(A radiofarmakonok is molekulák, de:)

Molekuláris imaging:

a sejtek és a molekuláris folyamatok szintjén

Vezérhajtója a nukleáris medicina

(elsősorban a PET, mert biomolekulák)

Oka: 1. anyagmennyiség: pico-nano-femtomoláris

2. nagyszámú biomolekula jelezhető

Több ezer potenciális target,

de a klinikumban melyik hasznos?

ma kb. 30-40 target, de számuk nő

DETEKTÁLÁS Képképző berendezések

Gamma kamera (H. Anger, 1957)

Szcintillációs kamerák, látómező
detektorok fejlődése: kristályok, digitális,
korrekciók, félvezető, dedikált,..

üzemmódok: 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, filterezett visszavetítés

Korrekciók:

attenuáció, Compton, detektor-válasz

Metszeti képek

transversalis, coronalis, sagittalis

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

detektorok és szofverek fejlődése

(kisállat SPECT ill. PET: 1 mm alatti)

Kvantitatív (a SPECT-nél ez nehezebb)

abszolút is (pl. mL/min/g, mol/min/g)

Dinamikus tomográfia

Biomolekulák jelzése!!! Ez a lényeg.

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

HIBRID KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK I. SPECT/CT, PET/CT

Hibrid berendezések: különböző modalitások

„szimultán” a funkció és a morfológia
azonos gantry-n
a beteg azonos helyzete, fiziológiai állapota
(ha külön: szoftveres fúzió, pontatlanabb)

A CT szerepe:

1. Anatómiai lokalizálás, ezáltal fajlagosabb
2. Attenuáció korrekció: gyors és pontos
NEM diagnosztikai CT! (bár lehet)
„low dose”: a beteg sugárterhelése

A SPECT/CT leggyakoribb indikációi

■ Lokalizálás

Onkológia:

pajzsmirigyrák, pheochromocytoma, NET,
SLN

Nem onkológiai:

parathyreoidea, leukocyta, benignus csont

■ Attenuáció korrekció

Kardiológia (myocardiális perfúzió)

szöveti sugárgyengítés korrekciója
kvantitatív vizsgálatokhoz

HIBRID: 1 + 1 = 3

■ A NM (SPECT, PET) javul

érzékenysége nő

fajlagossága nő (fiziológiás?)

■ A CT javul

fajlagossága nő

■ Gyorsabb kivizsgálás

■ Diagnosztikai CT indikációja ?

HIBRID KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK II. PET-MR

Az MR előnyei:

- Lágyrész kontrasztja kiváló (jobb, mint a CT-é)
- Sugárterhelése nincs

De:

- Attenuáció korrekció? (kalkulált)
- A vizsgálat időtartama? (szekvenciák, stb.)
- Klinikai indikációk ?
- Költség-hatékonyság ??

Kutatás !

KLINIKAI INDIKÁCIÓK ? (2 drága berendezés!)

- Pediátria (sugárérzékenység!)
- Mamma, Neurológia, Kardiológia
- Onkológia:

kismedence, fej-nyak, lymphoma
gyakran ismételt vizsgálat

MR egyéb lehetőségei?

arterial spin labeling
proton spectroscopy
diffusion-tensor imaging

STIR, DWI, ADC, stb....

NEM-KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK IS

Ex vivo biológiai minták mérése („üreges kristály”)
szérum, vizelet mintákból

pl.: clearance, Schilling test

Kisméretű detektorok

Funkció (pajzsmirigy, szív, vese)

Lokalizálás

intraoperatív szondák
(sőt kisméretű kamerák is)



INTRAOPERATÍV SZONDÁK

- Térbeli felbontás és kollimálás!
- Érzékenység
- Energiafelbontás
- Zömmel Technetium-99m
de lehet
I-125, I-131, In-111, F-18, Ga-68, stb

A NM DIAGNOSZIKAI MÓDSZEREK ELŐNYEI

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

Funkció vizsgálata (molekuláris is)

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 résztvesz
anatómia? lokalizálás?
 - műszaki paraméter és biológiai
 - humán vizsgálatban: a kontraszt számít
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 (ill. gyorsaság)

pl. CZT detektor szívvizsgálatra

Sugárvédelmi alapelvek

indikáció! nem-ionizáló! ALARA !

aktivitásmennyiség: csak referencia-szintek

Instrumentáció fejlődik (hardware, software)

FUNCTIONS

- Organ:** heart, liver, ventilation, blood flow, lymph flow
e.g. kidney: glomerular, tubular, secretion,
urinary flow, clearance
- Cellular:** tissue characterization
e.g. antigens, receptors, enzyme expressions
- Molecular:** biochemical, metabolic processes
e.g. angiogenesis, apoptosis, hypoxia, etc.
- Genetic:** DNS („nuclear imaging”), RNS
oligonucleotides

FUNKCIONÁLIS DIAGNOSZTIKA

- Szervek: szervműködés
pl. vese (glomeruláris, tubuláris), máj,
- Szöveti: karakterizálás
pl. antigén, receptor, béta-amyloid, stb.
- Molekuláris: biomolekuláris folyamatok
pl. NIS, glükózszelvény, DA transzporter
patofiziológiai folyamatok pl. apoptosis
- Genetikai: DNS („nukleáris”), RNS leképezés ?
(leginkább proteinek révén, phenotypus)

A NM HELYE A KÉPALKOTÓ DIAGNOSZTIKÁBAN

- Funkcionális képalkotás
funkció, biológiai karakterizálás
- Radiológiával
szoros együttműködés !
- Feladatok a betegellátásban
diagnosztikai algoritmusok (egyéb modalitások?)
folyamatos változásban (pl. PET/MR)
szakmai együttműködés esszenciális
képzés-továbbképzés

MOLEKULÁRIS IMAGNG TÍPUSAI

Enzim – alapú

FDG, FEC, FET, FLT, FDOPA, stb.

Transzport protein

NIS: I-123, -124, -131, NET: MIBG, FIBG, stb.

Receptor – alapú

somatostatin, dopamin, ösztrogén, HER2, stb

Antigén – alapú

PSA, CEA, TAG72, CD20, Tirozinkináz, stb.

Depozitum – alapú

beta-amyloid, tau protein, stb.

TÁVLATOK I.

KÓRFOLYAMAT (patofiziológia)

- Apoptosis
- Angiogenesis
- Hypoxia
- MDR
- gyógyszerkutatás
-

MOLEKULA

Annexin V, ML
VEGF, integrinek
misonidazol, FMISO
sestamibi
gyógyszer
....

TÁVLATOK II.

Génállomány leképezése

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

Génexpresszió leképezése

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

DIAGNÓZIS SZINTJEI



A PET HASZNA

Biomelekulák, építőkövek

C-11: 20.4 min, N-13: 9.96 min, O-15: 2.07 min

A biokémia, metabolizmus megismerése

kvantitatív molekula/g/perc
rétegben „slice of life”

De a gyakorlatban:

F-18 109.7 min

Ga-68-generátor (peptidek) 68 min

MIÉRT A F-18?

- A biomolekulákat pozitronsugárzó radionuklidokkal (C-11, N-13, O-15, F-18) jelöljük. A F-18 –OH gyök helyébe
- A glükóz F-18-cal jól jelölhető
- A F-18 szállítható (110 perces fizikai T1/2)
- 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 terápia és a felesleges műtét

AZ FDG

A XX. század molekulája!

A legfontosabb molekuláris imaging eljárás

Alkalmazás: 85-90 %-a: onkológia,
+ neuropszichiátria, kardiológia, gyulladás

Nem is specifikus !!!

Nem cukoranyagcsere, „csak” glükózfelvétel

A PET ELVI INDIKÁCIÓI AZ ONKOLÓGIÁBAN I.

“Rutin” indikációk

- Tumor – nem-tumor? (radiológiai képlet)
- Staging
- Restaging
- Terápiás válasz előjelzése (interim)
- Recidiva-recurrens tumor
- Primer tumor keresés
- Sugárteráóia tervezése (biológiai térfogat)

A PET ELVI INDIKÁCIÓI AZ ONKOLÓGIÁBAN

Ígéretes indikációk

- Dignitás ?
- Biopszia helye?
- Új gyógyszerek tervezése
- Egyéb

TUMORFÉLESEGEK (CMS)

- Szoliter pulmonális kerekárnyék
- NSCLC
- Colorectalis carcinoma
- Malignus lymphoma
- Oesophagus carcinoma
- Melanoma malignum
- Primer tumor keresés
- Fej-nyakrák
- Pajzsmirigy carcinoma
- Emlőcarcinoma
- Méhnyak carcinoma
- Agytumor (high-grade)

AZ FDG A KLINIKUMBAN

Onkológia !!!!!!!!!

Neuropszichiátia !!

Kardiológia !

Gyulladások !!

Egyebek

EGYÉB F-18 RADIOFARMAKONOK

F-18-NaF

F-18-cholin

F-18-DOPA

F-18-FET

F-18-FLT

F-18-MISO

és még....