

NUKLEÁRIS MEDICINA

klinikai molekuláris képalkotás és
molekuláris alapú sugárterápia

Prof. Dr. Szilvási István
MH EK HONVÉDKÓRHÁZ
2017

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: kémiai azonos!
Radioaktív izotópok: magátalakulás stabilitáshoz
következmény: sugárzás
részecske sugárzás
elektromágneses sugárzás (foton)
Mesterséges radioizotópok előállítása (fő módszerek)
neutron többlet: atomreaktor (maghasadás)
proton többlet: ciklotron

ORVOSI IZOTÓPOK bomlásmódjai

Neutron felesleg:

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

Proton felesleg:

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

Részecske sugárzás: terápiára (elnyelődik, LET érték)
Elektromágneses sugárzás: detektálással diagnosztikára

A LEGFONTOSABB ORVOSI RADIONUKLIDOK

Diagnosztika: elektromágneses sugárzás

gamma, karakteriszt. rgt, annihiláció

Tc-99m, I-131, Xe-133	gamma
Ga-67, In-111, I-123, Tl-201	rgt+gamma
C-11, N-13, O-15, F-18, Ga-68, Zr-89	annihiláció

Terápia: részecske sugárzás

lineáris energia transzfer (LET)

béta: Y-90, I-131, Sm-153, Lu-177, Re-186,...
alfa: Bi-213, At-211, Ra-223, Ac-225...

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 T1/2: 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 molekulák (zömmel)
Legtöbbször jelző izotópként, ritkán ön maga
(pl. I-131, Rb-82, Sr-89, Tl-201, Ra-223,...)
Funkciók: szervfunkciók, molekuláris folyamatok
Ezért: Diagnózisban a funkció vizsgálata (kvantitatív)
és szöveti karakterizálás
Terápiára: célzott, szelektív (nagy dózis!)

Radionuklid
csak a detektáláshoz (és)/vagy a terápiára

Theranosticumok pl. radiojód: I- 123 -124 -125 -131
SMS, PSMA... In-111, Tc-99m, F-18, Ga-68,...
Y-90, Lu-177, Bi-213, Ac-225...

A RADIONUKLID önmaga a radiofarmakon

F-18-Nátriumfluorid
Cr-51-Nátriumchromát
Ga-67-gallium-citrát
I-123-, I-124-, I-131-Nátriumjodid
Tl-201-Thalliumklorid, Rb-82-klorid
Xe-133
Ra-223-diklorid

BIOLÓGIAI MECHANIZMUSOK

Fizikai mozgás	SLN, bélvérzés, tüdő
Kompartment	MUGA vérpool
Diffúzió	DTPA, ventiláció
Kémiai kötődés	MDP, PIB
Fagocitózis	kolloid, lép
Sejt	leukocyta
Exkréció	HIDA, EC

MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSOK

Aktív transzport	NIS, NET (adrenerg)...
Metabolizmus-enzim	FDG, FET, FCH, FLT...
Antigén	antitest, fragment, peptid, affyb..
Receptor	ligandum
Béta-amyloid	florbetapir-betaben-flumetamol...
Egyéb	hypoxia, angiogenesis, ...

FUNKCIONÁLIS DIAGNOSZTIKA

- Szervek: szervműködés
pl. vese (glomeruláris, tubuláris)
- Szöveti: karakterizálás
pl. antigén, receptor, amyloid,
- Molekuláris: biomolekuláris folyamatok
pl. NIS, glükózfelvétel, apoptózis
- Gén: DNS („nukleáris”), RNS leképezés ?
(leginkább proteinekkel)

MOLEKULÁRIS IMAGNG TÍPUSAI

példák

Enzim – alapú

FDG, FEC, FET, FLT, FDOPA

Transzport protein

I-123, -124, -131 - MIBG

Receptor – alapú

somatostatin, dopamin, ösztrogén, HER2

Antigén – alapú

PSMA, CEA, TAG72, CD20

kis molekulák: PSMA-kötődő nanobody-k

Depozitum – alapú

beta-amyloid, tau-protein

A RADIOFARMAKOLÓGIA FEJLŐDÉSI IRÁNYAI

Specifitás!

Molekuláris imaging

(az életfolyamatok molekulái)

FEJLŐDÉSE:

Életfolyamatok megismerése

Targetek – „Probe-ok”

Radioizotópos jelzés

Biodisztribúció

Állatkísérletek

A MOLEKULÁRIS IMAGING

(A radiofarmakonok is molekulák, de:)

Molekuláris imaging:

sejt és molekuláris folyamatok szintjén

Vezérhajtója a nukleáris medicina

(elsősorban a PET, mert biomolekulák)

Oka: 1. anyagmennyiség: pico-nano-moláris

2. nagyszámú biomolekula jelezhető

Rengeteg potenciális target: és radiofarmakon

de a klinikumban melyik hasznos?

Ma kb. 40-50 a klinikumban, de számuk nő

DETEKTÁLÁS Képképző berendezések

Gamma kamera (H. Anger, 1957)

Szcintillációs kamerák, látómező,

detektorok fejlődése: kristályok, digitális, kvantitatív

korrekciók: attenuáció, Compton-szórás, mélységi

üzemmódok: statikus és dinamikus

spot, teljes-test, SPECT, kapuzott, dedikált

CZT-detektor: felbontás (térbeli, energia), érzékenység

Pozitron kamera (PET)

(M.M. Ter-Pogossian – M.E. Phelps)

BGO, GSO, LYSO, blockdetektorok, digitális PET

16-21 cm axiális, 3D adatgyűjtés, TOF

érzékenység, sebesség,

A PET ELŐNYEI a SPECT-tel szemben

Érzékenyebb: nincs kollimátor!

Felbontóképesség (műszaki, ill. biológiai) jobb

SPECT: 10 mm, PET: 3-5 mm (1.2 mm!)

szoftverek, detektorok

(kisátlat SPECT ill. PET: 1 mm alatti)

Kvantitatív (a SPECT nehezebben)

abszolút is (pl. mL/min/g, mmol/min/g)

Biomolekulák jelzése!!!

C-11, N-13, O-15, F-18, Ga-68, Zr-89,

AZ FDG – PET F-18-2-deoxi-fluoro-glükóz

A PET sikere az FDG molekula miatt!

Oka: az onkológiában nélkülözhetetlen lett,

Mert a tumorsejtek glükózfelhasználása fokozott
(Warburg 1929)!

Az onkológiában költség-hatékony „megéri”:

legfőbb okai: 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!

A PET A KLINIKUMBAN ONKOLÓGIA!!!

A kegyfontosabb PET nuklid: F-18 (T_{1/2}: 110 perc)
A legfontosabb radiofarmakon: F-18-glükóz (FDG)
A legfontosabb indikációs terület: az onkológia

Egyéb F-18-radiofarmakonok:

F-18-tirozin, -timidin, -kolin, -misonidazol,...
F-18-NaF, -F-DOPA

Nem F-18 radionuklidok: Ga-68 (generátor), Zr-89...
Ga-68-somamostatatin analogok, Ga-68-PSMA,...

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 (tumormarker)

Primer tumor keresése

Sugárterápia tervezése (biológiai tumor-térfogat)!

Biopszia helye?

Gyógyszertervezés

AZ FDG LEGGYAKORIBB ONKOLÓGIAI ALKALMAZÁSAI

Szoliter pulmonális kerekárnýék
NSCLC

Colorectalis carcinoma

Malignus lymphoma

Oesophagus carcinoma

Melanoma malignum

Primer tumor keresés

Fej-nyakrák

Pajzsmirigy carcinoma

Emlőcarcinoma

Méhnyak carcinoma

Agytumor (high-grade)

PET A NEUROPSZICHIÁTRIÁBAN

Demenciák: korai kimutatás, differenciáldg.

(perfúzió: SPECT is jó)

Metabolizmus: FDG eloszlás

Amyloid, tau-protein (Alzheimer)

Epilepsia (focus) interictalis lokalizálása FDG

Receptorok: pl. D₂, DAT (Parkinson)

Egyebek

KARDIOVASCULARIS 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-FDG:

viabilitás (hibernált: revaszkularizáció!)

Nagyér vasculitisek

HIBRID KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK 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 végett

A SPECT/CT KLASSZIKUS INDIKÁCIÓI

- Lokalizálás
Onkológia:
pajzsmirigy, pheochromocytoma, NET, SLN
Nem onkológiai:
parathyreoidea, leukocyt, benignus csont, stb.
- Attenuáció korrekció
Kardiológia (myocardiális perfúzió)
a szöveti sugárgyengítés korrekciójára
Kvantitatív vizsgálatokhoz

HIBRID KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK II. PET-MR

Az MR előnyei:

Lágyrész kontraszt kiváló (fej-nyak, medence)
Sugárterhelése nincs (pediátria!)
kardiológia, neuropszichiátria, onkológia

De:

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

NEM-KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK IS

Ex vivo biológiai minták mérése („üreges kristály”)
szérum, vizelet
clearance, Schilling test
Kisméretű detektorok
Funkció (pajzsmirigy, szív, vese)
Lokalizálás
intraoperatív szondák
(sőt kisméretű kamerák is)

A NM DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK ELŐNYEI

Szöveti karakterizálás, Identifikálás (sokoldalú)
mi a radiológiai képlet ?
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 részt vesz
anatómia? lokalizálás?
- műszaki paraméter
- 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!
- Sugárvédelmi alapelvek
indikáció! nem-ionizáló! ALARA !
aktivitásmennyiség: csak referencia-szintek
Instrumentáció fejlődik (hardware, software)

A NM HELYE A KÉPALKOTÓ DIAGNOSZTIKÁBAN

Funkcionális képalkotás
funkció, biológiai karakterizálás
Radiológiával
szoros együttműködés !
Feladatok a betegellátásban
diagnosztikai algoritmusok
folyamatos változásban (pl. PET/MR)
szakorvosképzésben is

TÁVLATOK I.

KÓRFOLYAMAT	MOLEKULA
Apoptosis	Annexin V, ML
Angiogenesis	VEGF, integrinek
Hypoxia	misonidazol, FMISO
MDR	sestamibi
gyógyszerkutatógyógyszer	Tk, immunth.
....

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