

PET v diagnostike mozgových nádorov pri plánovaní RAT / SRS

PET imaging for brain tumor radiotherapy / SRS

Pavol Povinec

PET Centrum BIONT, a.s., Bratislava

IAEA National Training Course, Bratislava

21.3.2018

Mozgové nádory

incidencia	10-20/100 000/r
------------	-----------------

Gliómy	50%
--------	-----

Meningeómy	20%
------------	-----

MTS	20%
-----	-----

iné	10%
-----	-----

Gliómy - WHO klasifikácia 2016

zásadná úloha imunohistochemických a molekul. - genetických markerov

- IDH mutácia, kodelécia 1p19q LOH, mutácia TP53, strata ATRX, ...

histomorfológia je sekundárna

- dif. astrocytomy, oligodendrogliomy, iné astrocytomy, ependymomy, iné gliomy, ...

Gliómy

WHO grade I-IV

grade I: nízky prolifer. aktivita, potencionálne kurat. resekcia

grade II: low-grade gliómy (LGG) (OS 5-17 rokov)

grade III, IV: cytologicky malígne tumory (OS III 3-7r, IV ~ 1r)

LGG tvoria cca 10-15% (deti 25%),

HGG 70% gliómov

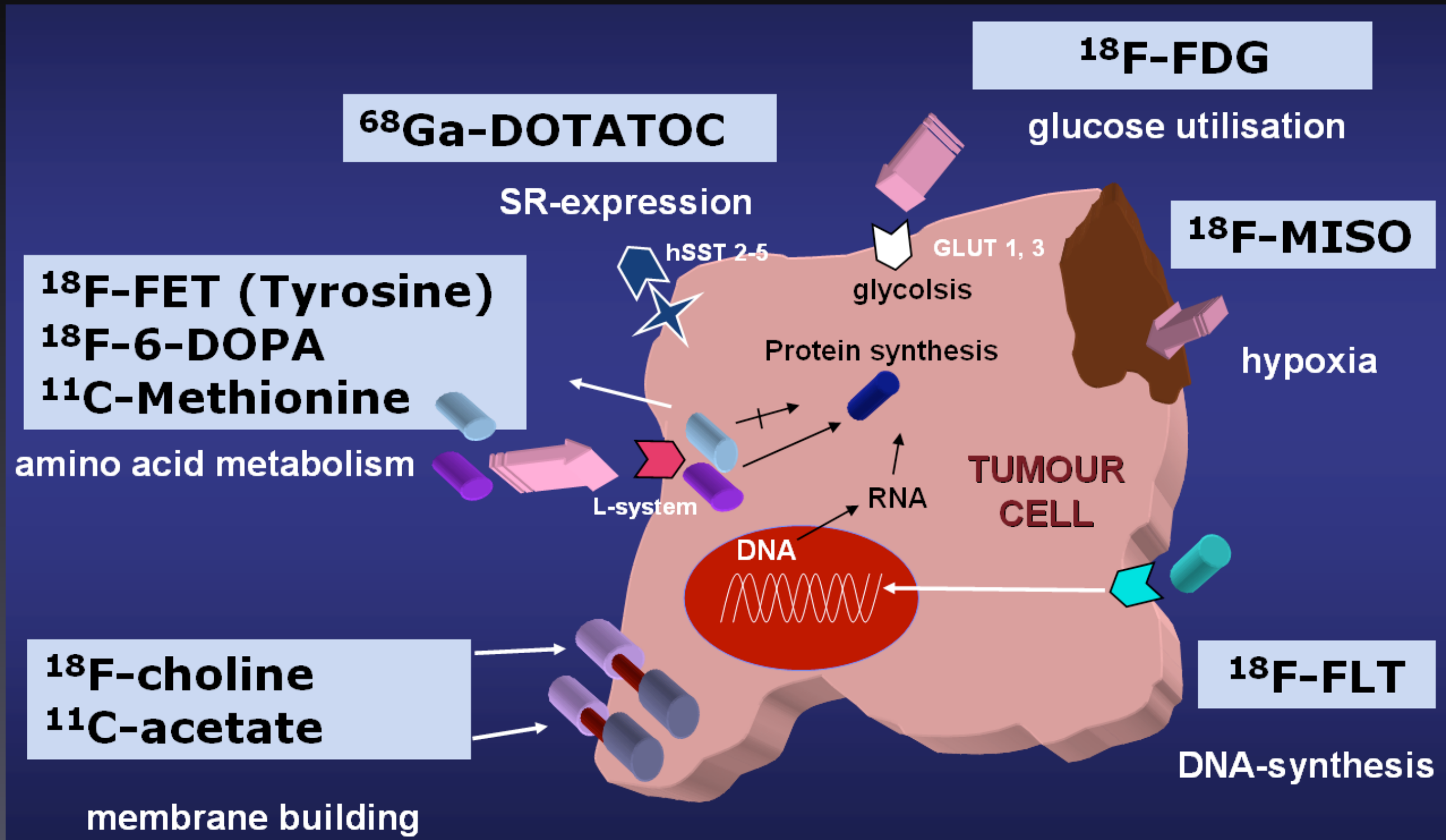
LGG

- napriek svojej počiatocne indolentnej povahe sú spojené s významnou morbiditou a v konečnom dôsledku sú fatálne (malígna transformácia)
- postihujú prevažne mladších pac. (35-45r.)
- symptómy: epilepsia (80%), cefalea, iné neurol.
- štand. liečba je kontroverzná: observ. / chir. / RAT / CHT
- negat. prog. faktory: IDH(-), vek, astro zložka, veľkosť, zlý klin. stav, presah cez CC, elokvent. lokalizácia

Diagnostické metódy

- **rozšírené MR vyšetrenie (BGBT)** má kľúčovú a nezastupiteľnú úlohu
- prim. diagnostika, lokalizácia, rozsah, mass efekt, edém, krvácanie, nekróza, známky ICH, ...
- limitácie: intratumorálna heterogenita, obtiažne odlíšenie post-terap. zmien od recidívy, volumetria zaťažená subj. chybou, odhalenie malignizácie až po narušení BBB a objavení sa post-kontrast. enhancementu, ...

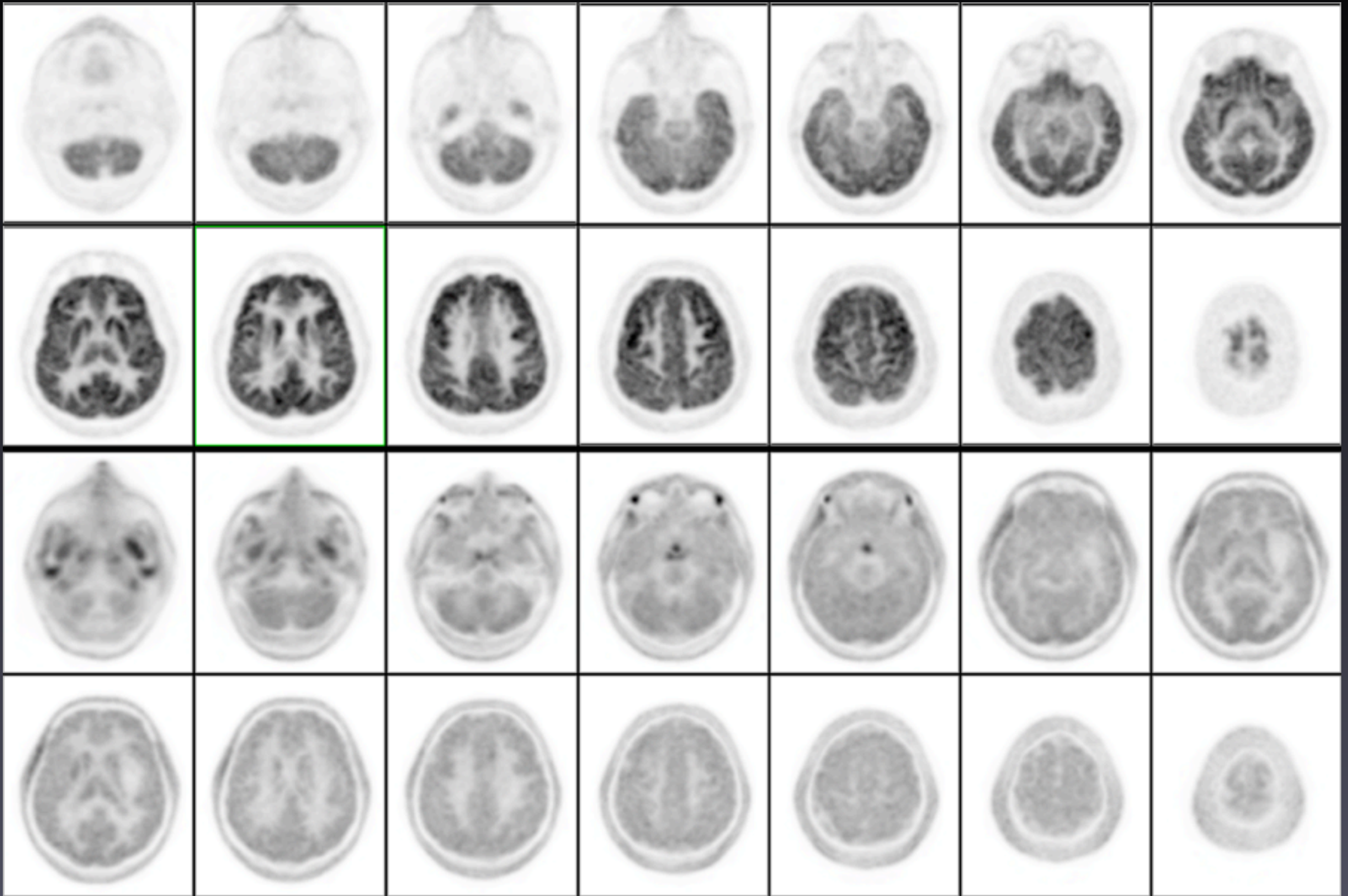
PET radiofarmaká



AA-PET

- AA: syntéza proteínov, intermed. metabolizmus, tvorba neuroaktívnych peptidov, interneuronálny synapt. prenos
- zvýš. metabolizmus bb. => zvýš. transport AA sprostredkovaný typ-L nosičom (LAT_{1,2,3})
- akumulácia koreluje s prolifer. aktivitou bb., indexom Ki67, expresiou jadrových antigénov, denzitou mikrovaskulatúry
- nezávisí od narušenia BBB (špecifický aktívny transport)

FDG



MET

Neuro-Oncology

Neuro-Oncology 18(9), 1199–1208, 2016

doi:10.1093/neuonc/now058

Advance Access date 21 April 2016

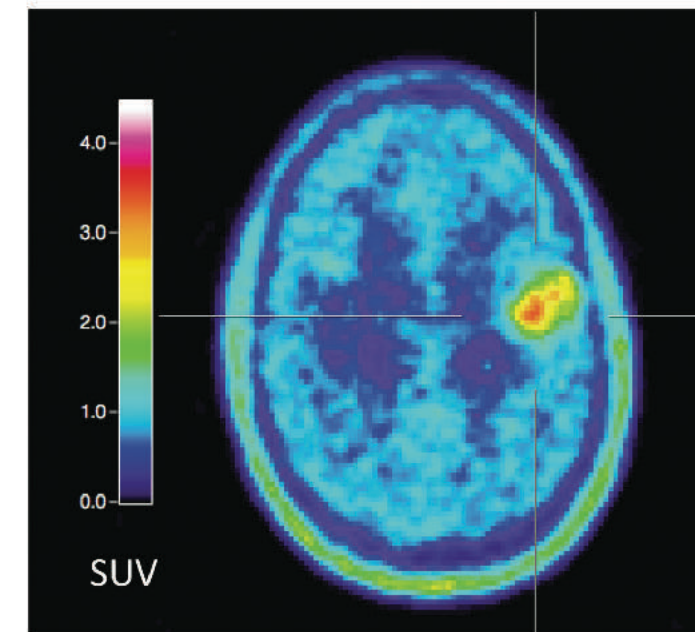
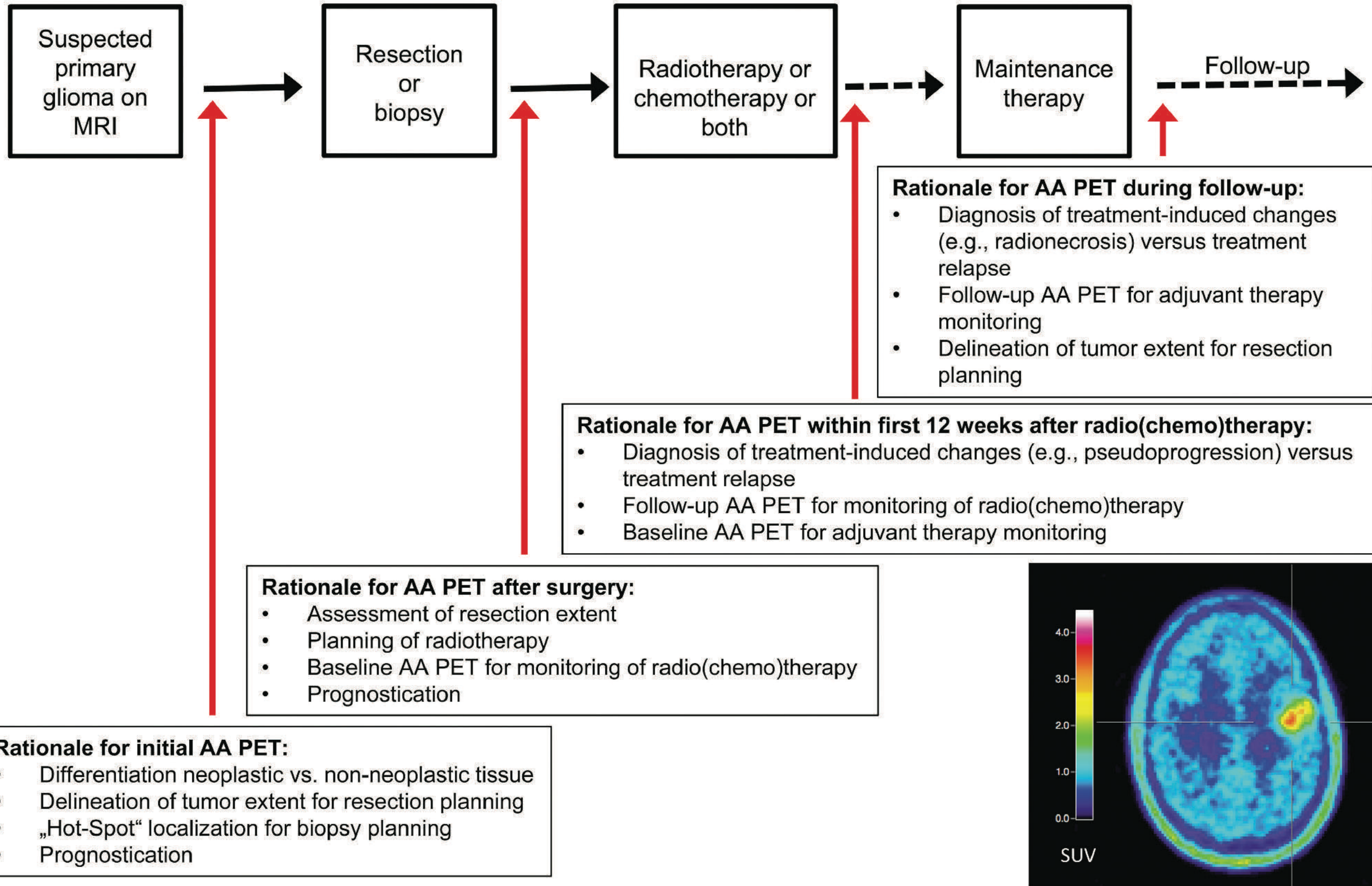
Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas

Nathalie L. Albert, Michael Weller, Bogdana Suchorska, Norbert Galldiks, Riccardo Soffietti, Michelle M. Kim, Christian la Fougère, Whitney Pope, Ian Law, Javier Arbizu, Marc C. Chamberlain, Michael Vogelbaum, Ben M. Ellingson, and Joerg C. Tonn

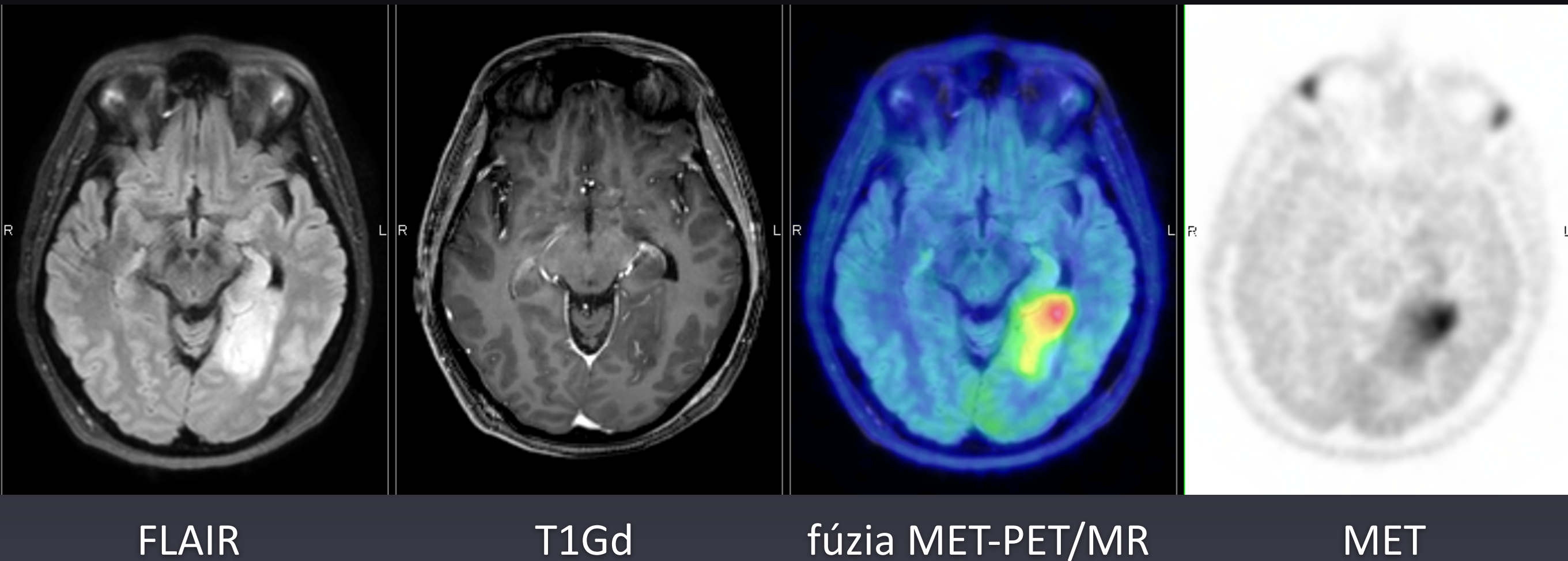
This guideline provides recommendations for the use of PET imaging in gliomas. The review examines established clinical benefit in glioma patients of PET using glucose (^{18}F -FDG) and amino acid tracers (^{11}C -MET, ^{18}F -FET, and ^{18}F -FDOPA). An increasing number of studies have been published on PET imaging in the setting of diagnosis, biopsy, and resection as well radiotherapy planning, treatment monitoring, and response assessment. Recommendations are based on evidence generated from studies which validated PET findings by histology or clinical course. This guideline emphasizes the clinical value of PET imaging with superiority of amino acid PET over glucose PET and provides a framework for the use of PET to assist in the management of patients with gliomas.

Keywords: amino acid PET, glioma, guideline, PET imaging, recommendations.

Indications for amino acid PET



Plánovanie biopsie



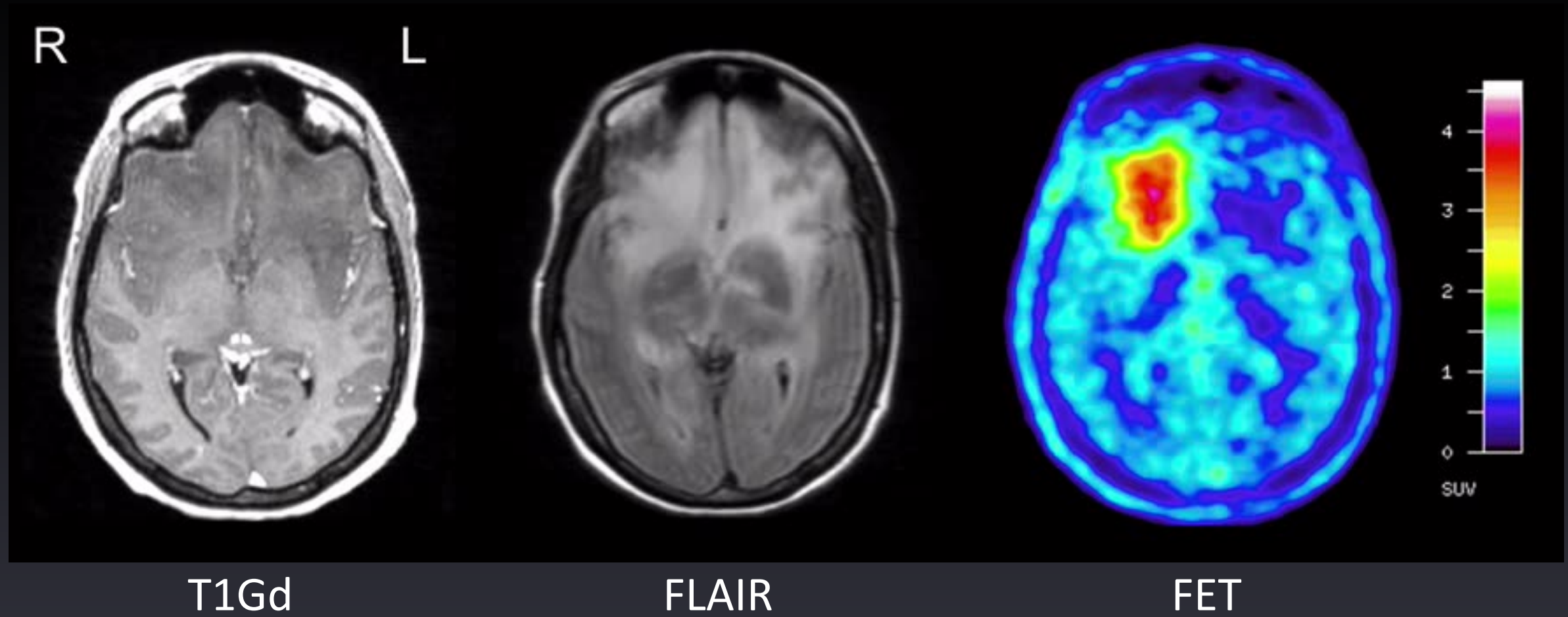
50 r. žena, po epi záchvate s poruchou vedomia

MR obraz infiltratívnej lézie T-O l.sin., bez význ. zvýšenej perfúzie,
dif.dg. lymfóm CNS

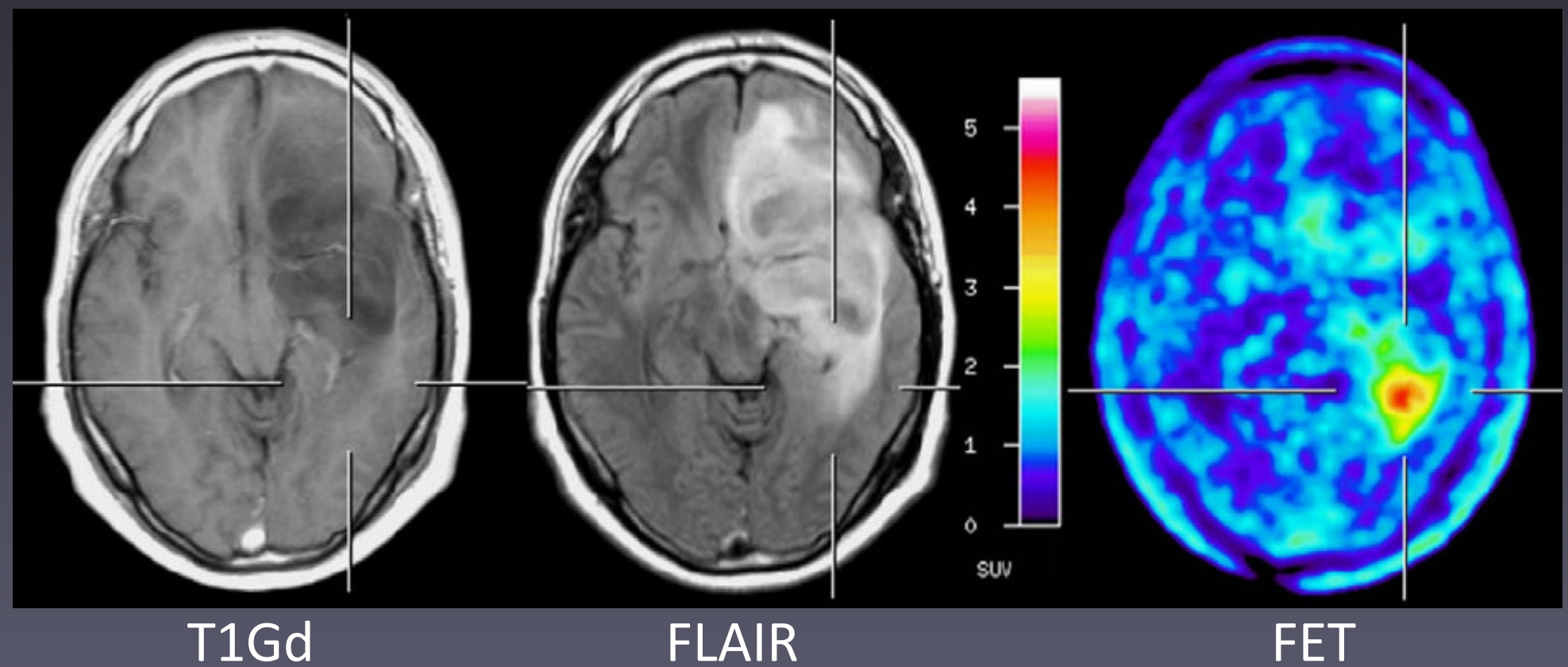
MET-PET T/B 4,4

Histológia: anaplastický astrocytóm WHO grade III.

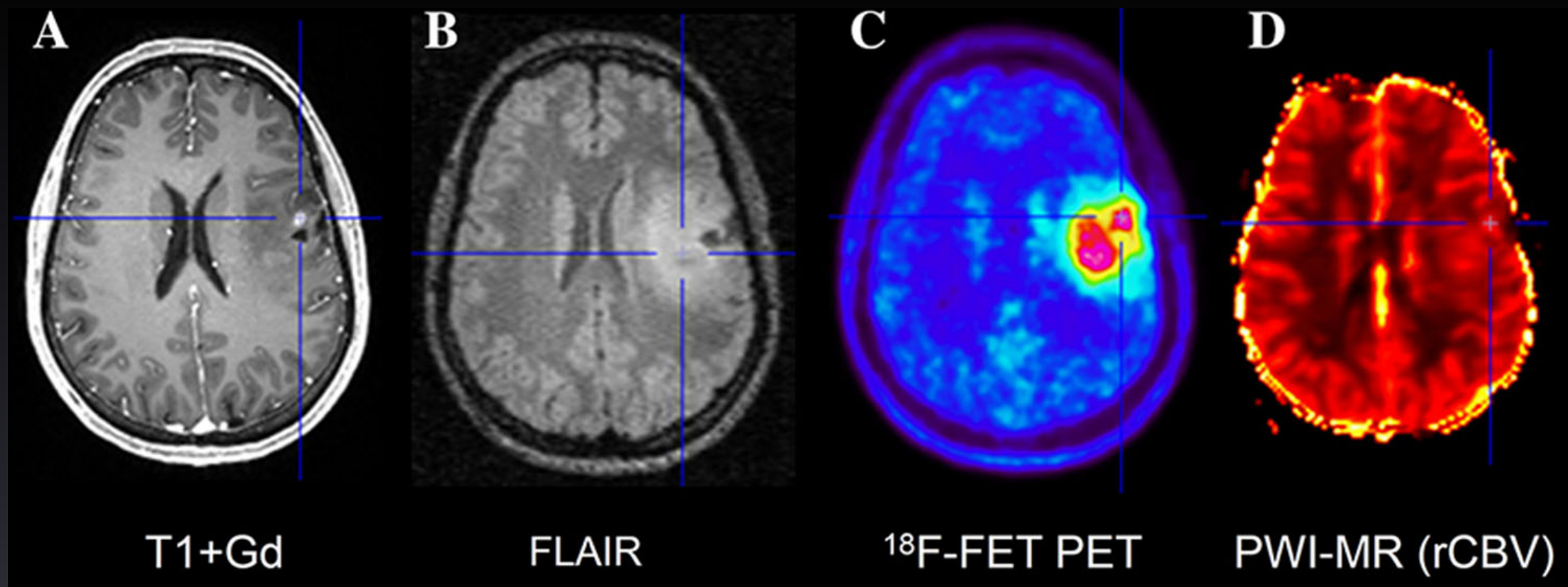
Astrocytóm WHO gr. II



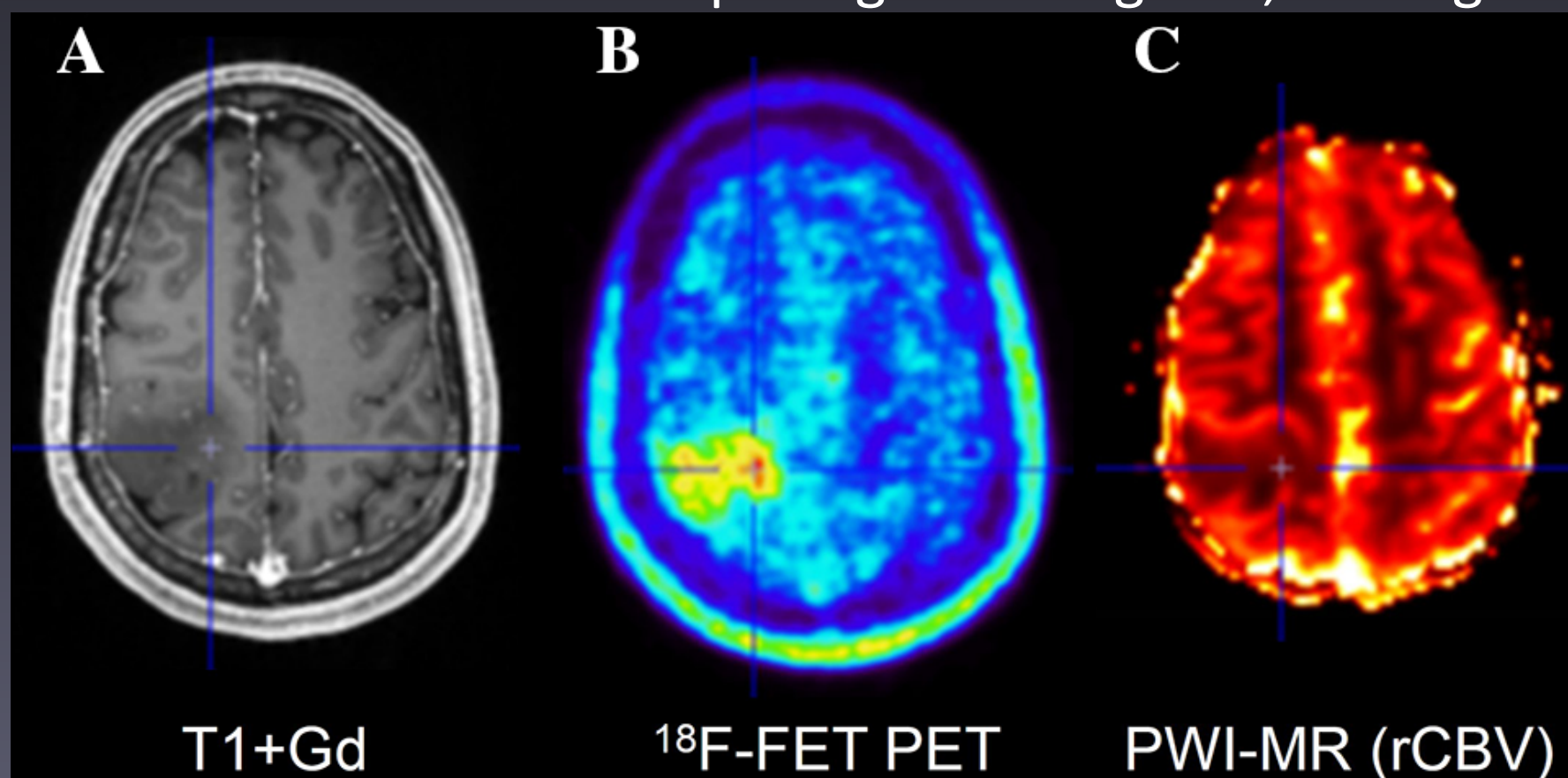
Anapl. astrocytóm, WHO gr. III



Astrocytóm, WHO gr. II

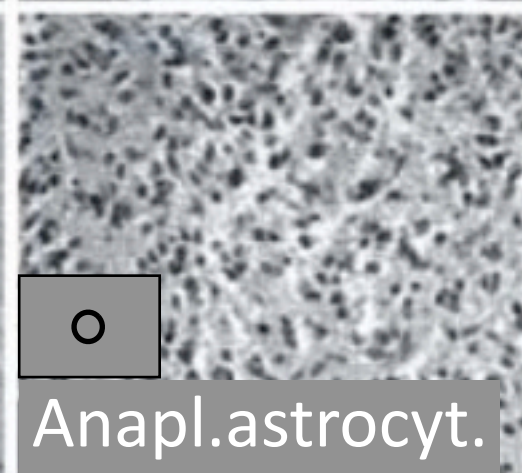
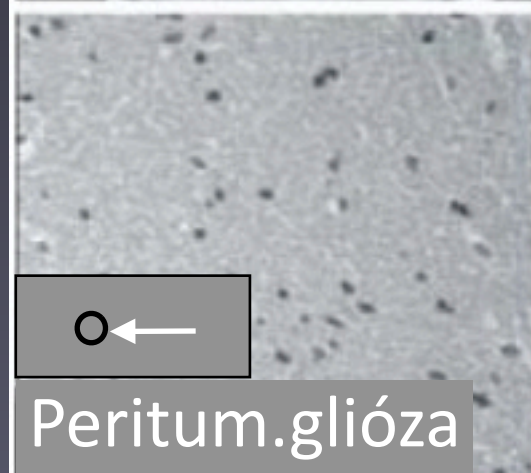
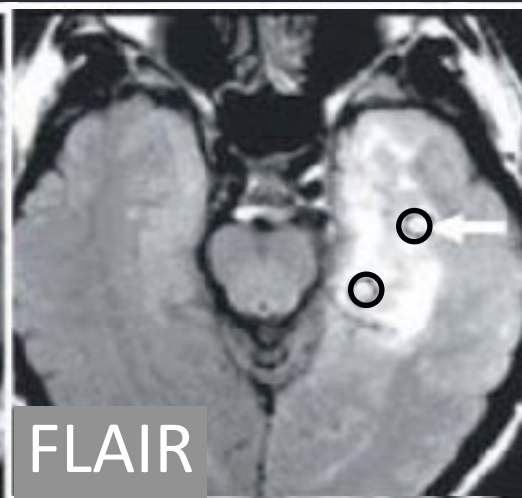
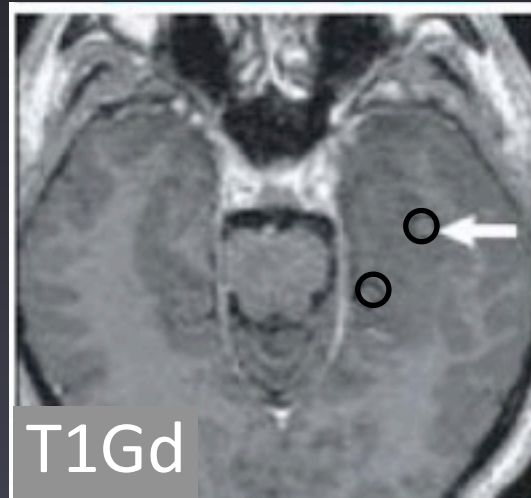
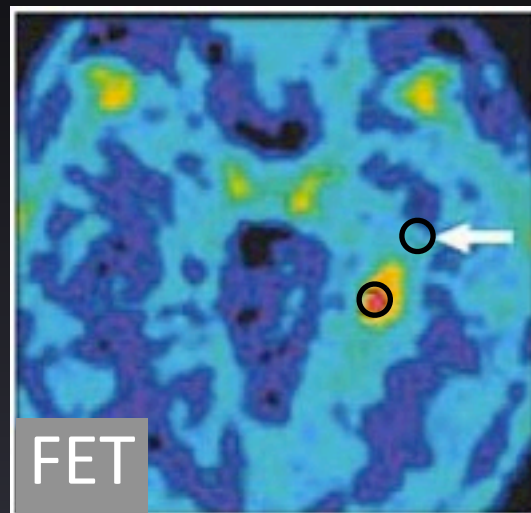


Anapl. oligodendroglióm, WHO gr. III



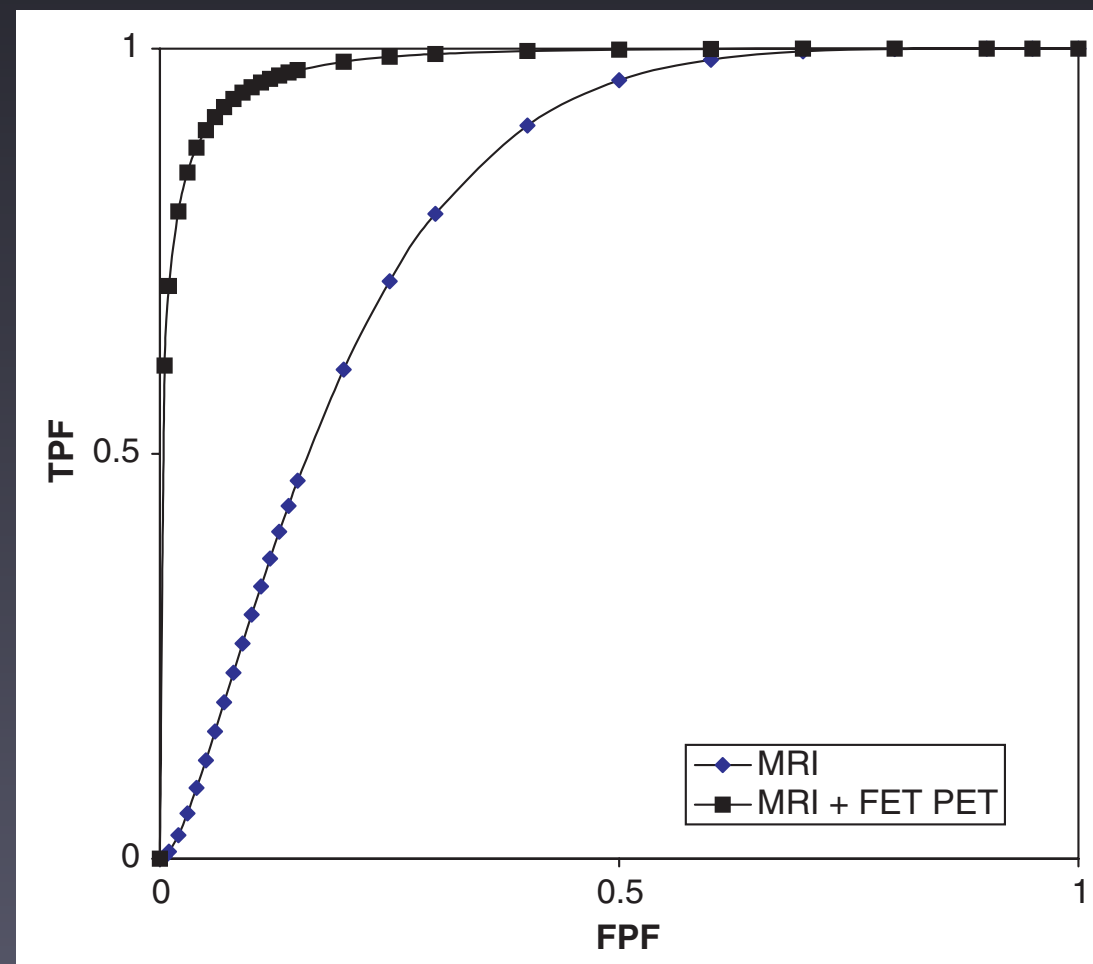
Plánovanie miesta biopsie

MR vs MR+FET

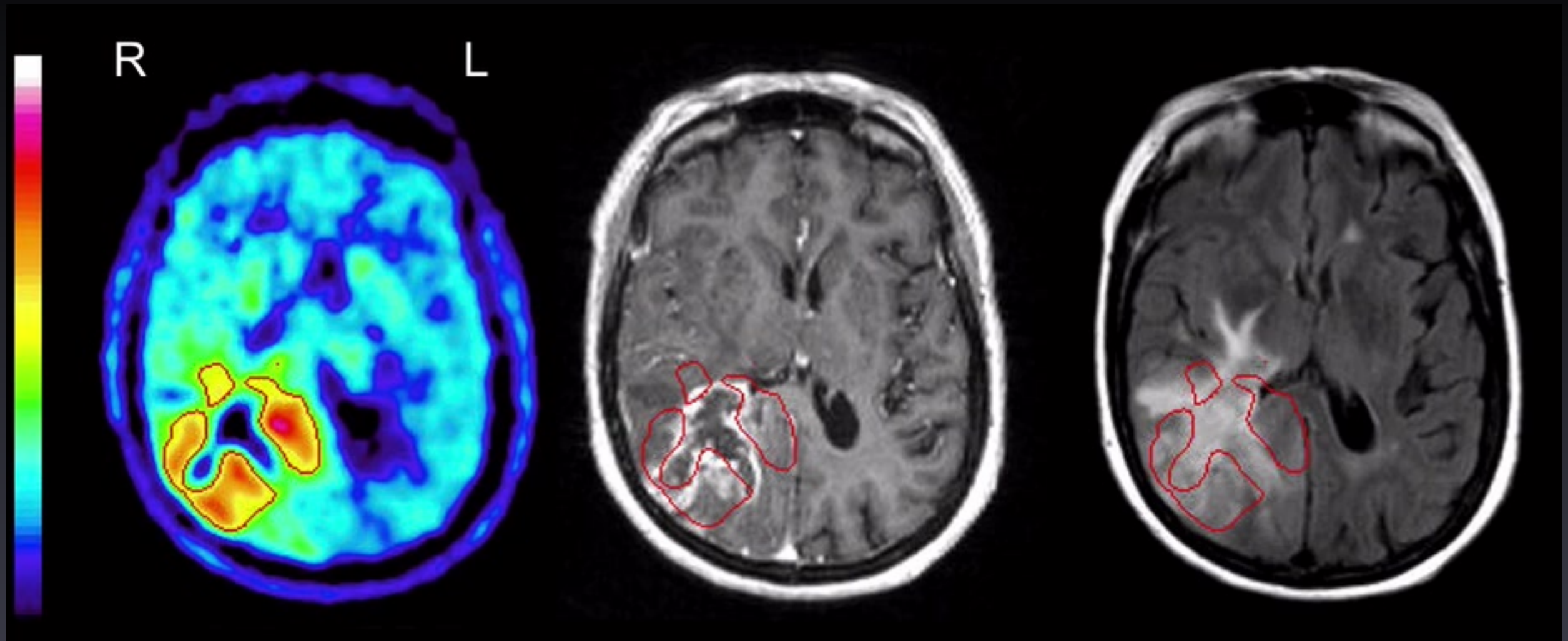


Prospektívna štúdia: 31 pac. / 55 biopsií

	MRI	MRI+FET
Senzitivita	96%	93%
Špecifita	53%	94%



Delineácia nádoru pred liečbou



FET

T1Gd

FLAIR

Glioblastóm IV

zóna patol. akumulácie FET presahuje rozsah post-kontrast.
enhancementu aj T2 abnormality v MR

Amino Acid PET in Radiation Therapy Planning

Grosu AL et al.	Int J Radiat Oncol 2005;63:511-519
Plotkin M et al.	Int J Hyperthermia 2006;22:319-25.
Rickhey M et al.	Strahlenther Onkol 2008;184:536-42
Weber DC et al.	Radiother Oncol 2009;93:586-592
Piroth MD et al.	Radiation Oncol 2009;4:57
Rickhey M et al.	Strahlenther Onkol 2010;186:320–6
Niaci M et al.	Radiother and Oncol 2011;99:44–48
Graf R et al.	Int J Mol Imag 2012, ID 412585, 7 pages
Rieken S et al.	Radiother Oncol 2013;109:487–492
Badakhshi M et al.	Cancer Imaging. 2014; 25;14:25
Munck P et al.	Neuro Oncol. 2015;5:757-63

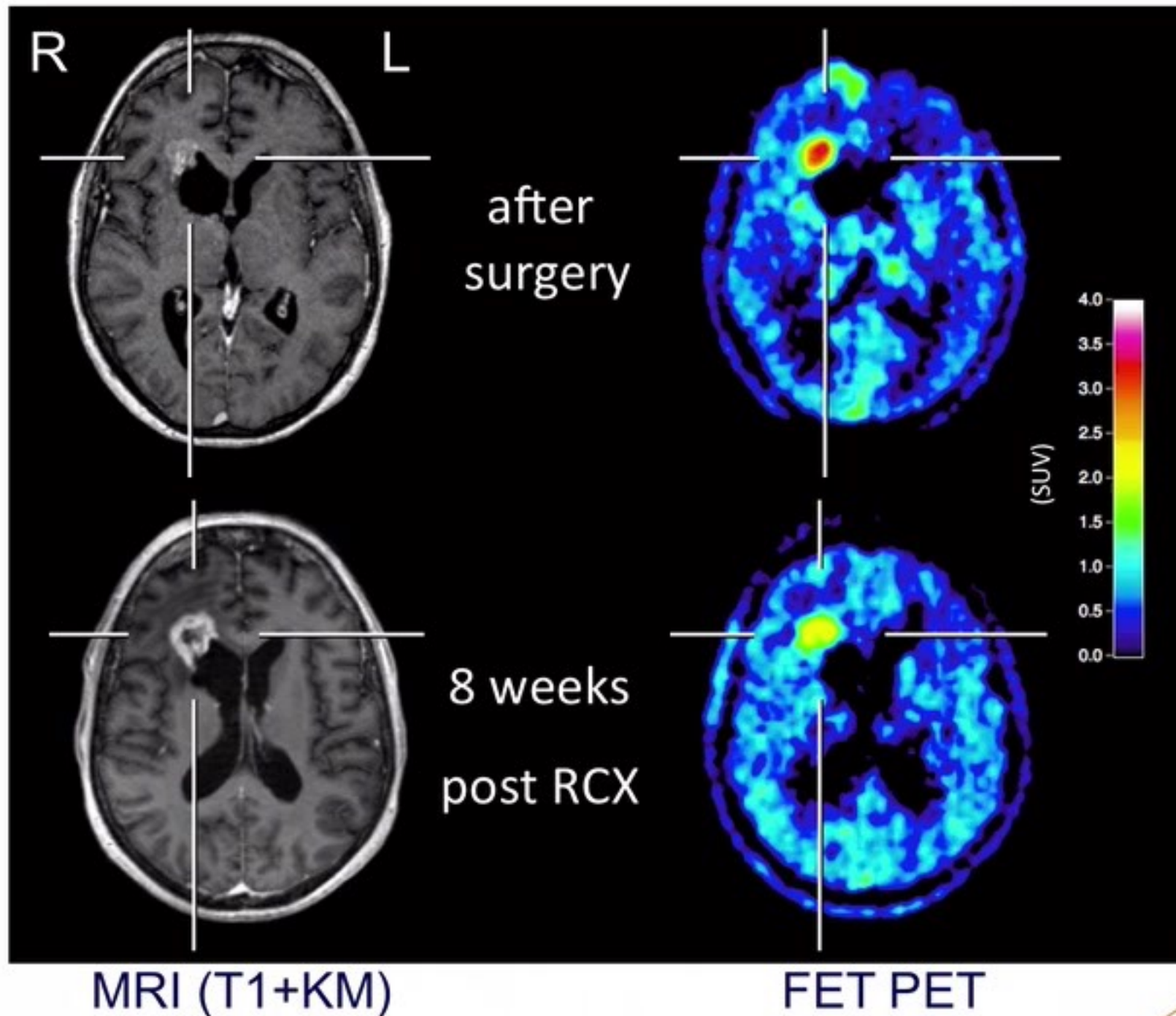
preukázaný vplyv na GTV, chýbajú však väčšie prospektívne štúdie, kt. by potvrdili zlepšenie prognózy

Pseudoprogresia a radiačná nekróza vs progresia a recidíva

pseudoprogresia: <2M, 20-30% pac., glióza, zápal. zmeny

radiačná nekróza: >3-24M, 20% pac., nekróza

Pseudoprogression in Gliomas



Patients:

22 gliomas with progression on MRI (RANO)

Biopsy/Follow-up:

- 11 early progression
- 11 pseudoprogression

FET-PET:

Sens.: 100 %

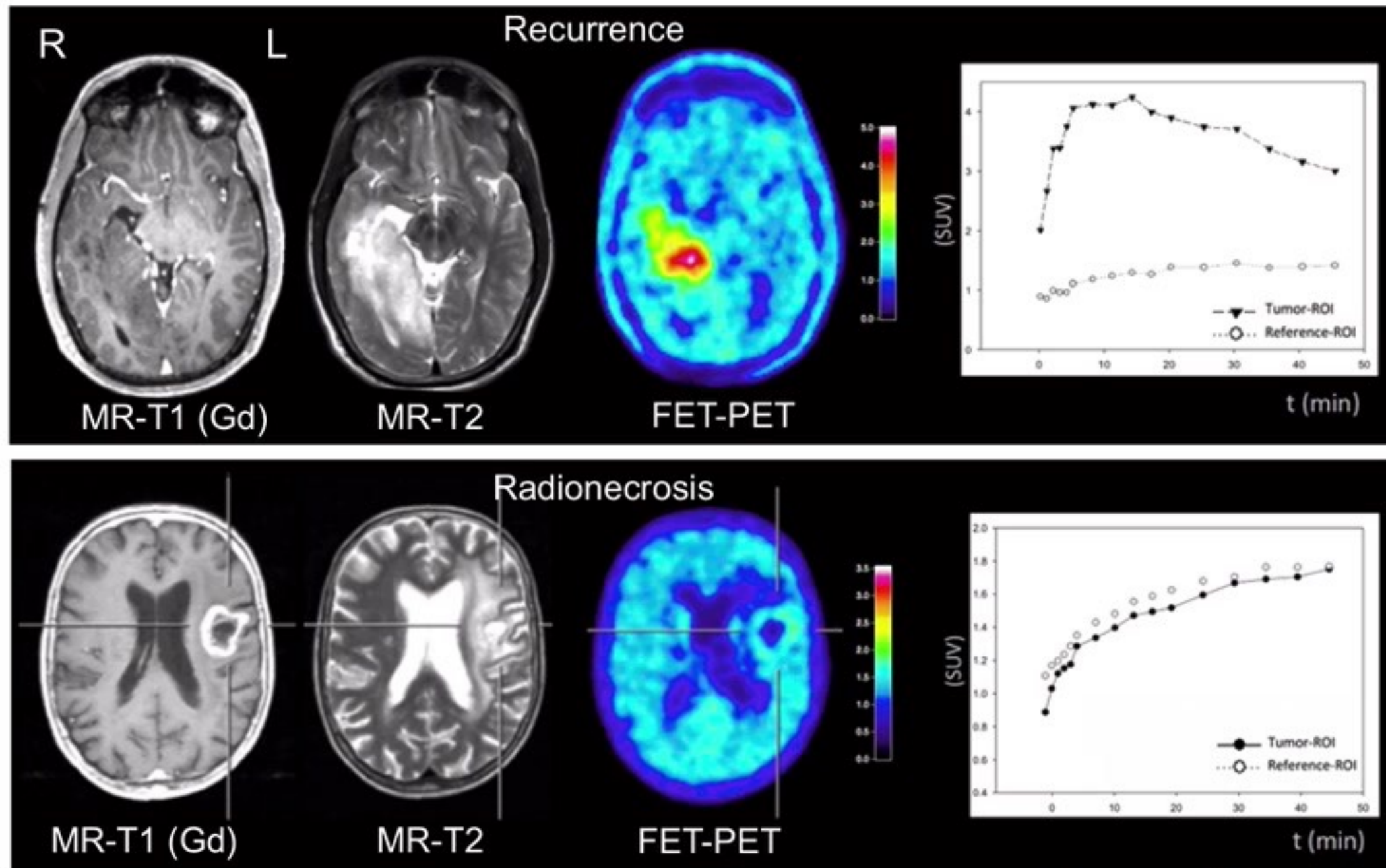
Spec.: 91 %

Cut off TBR_{max} : 2.3

Galldiks et al. EJNMMI 2015; 42:685–695

Differentiation of Recurrence vs. Radionecrosis:

FET-PET versus MRT



Patients:
132 gliomas
with progr.
on MRI (RANO)
(121 rec.)

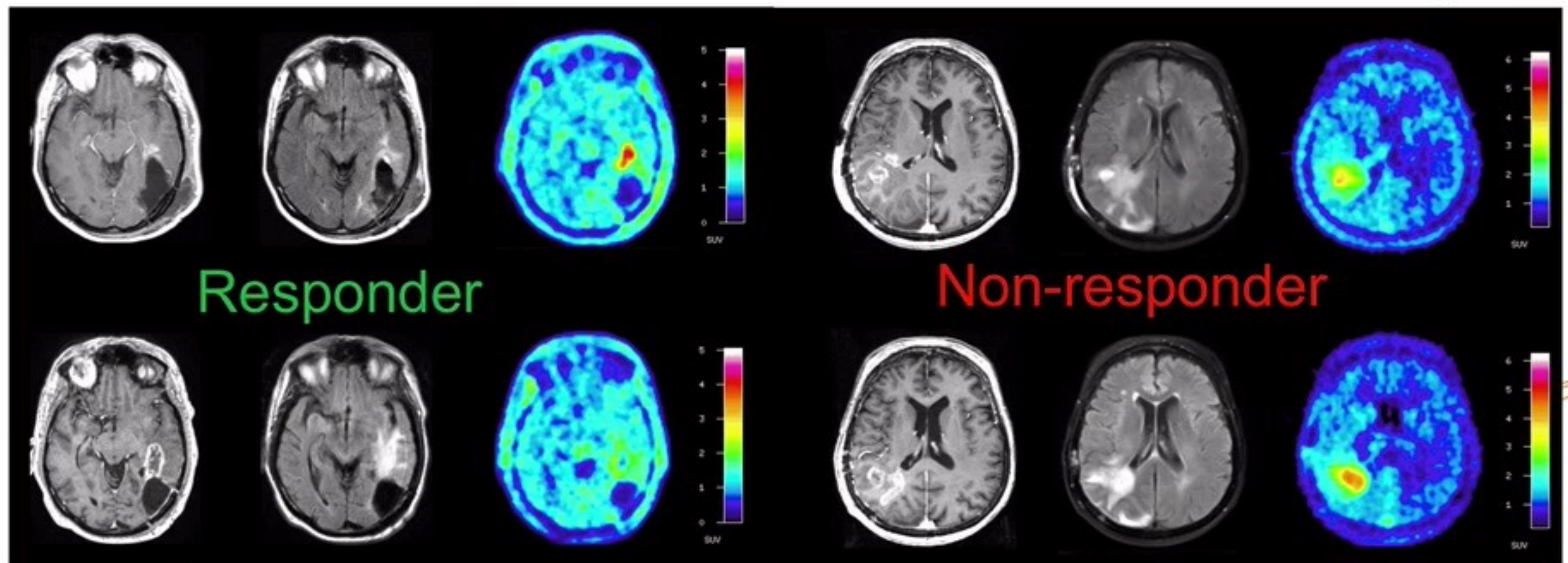
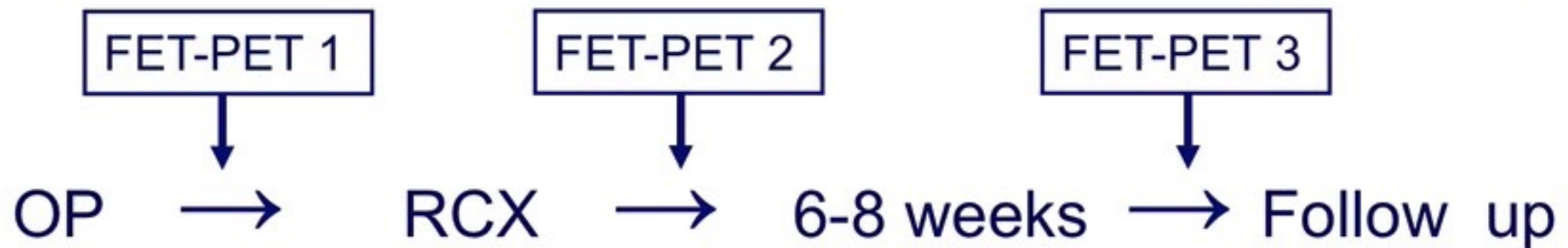
FET-PET:

Sens.: 91 %
Spec.: 100 %
 $TBR_{mean} > 1.9$
+ TTP < 45 min

Galldiks et al. Neuro Oncol. 2015 ;17:1293-300

FET-PET: Therapy Monitoring

Prospective study 2007 – 2010, GBM → RCX acc. Stupp (n = 25)



Piroth et al. Int J Rad Biol Oncol 2011;80:176-84.

Galldiks et al. J Nucl Med 2012;53:1–10

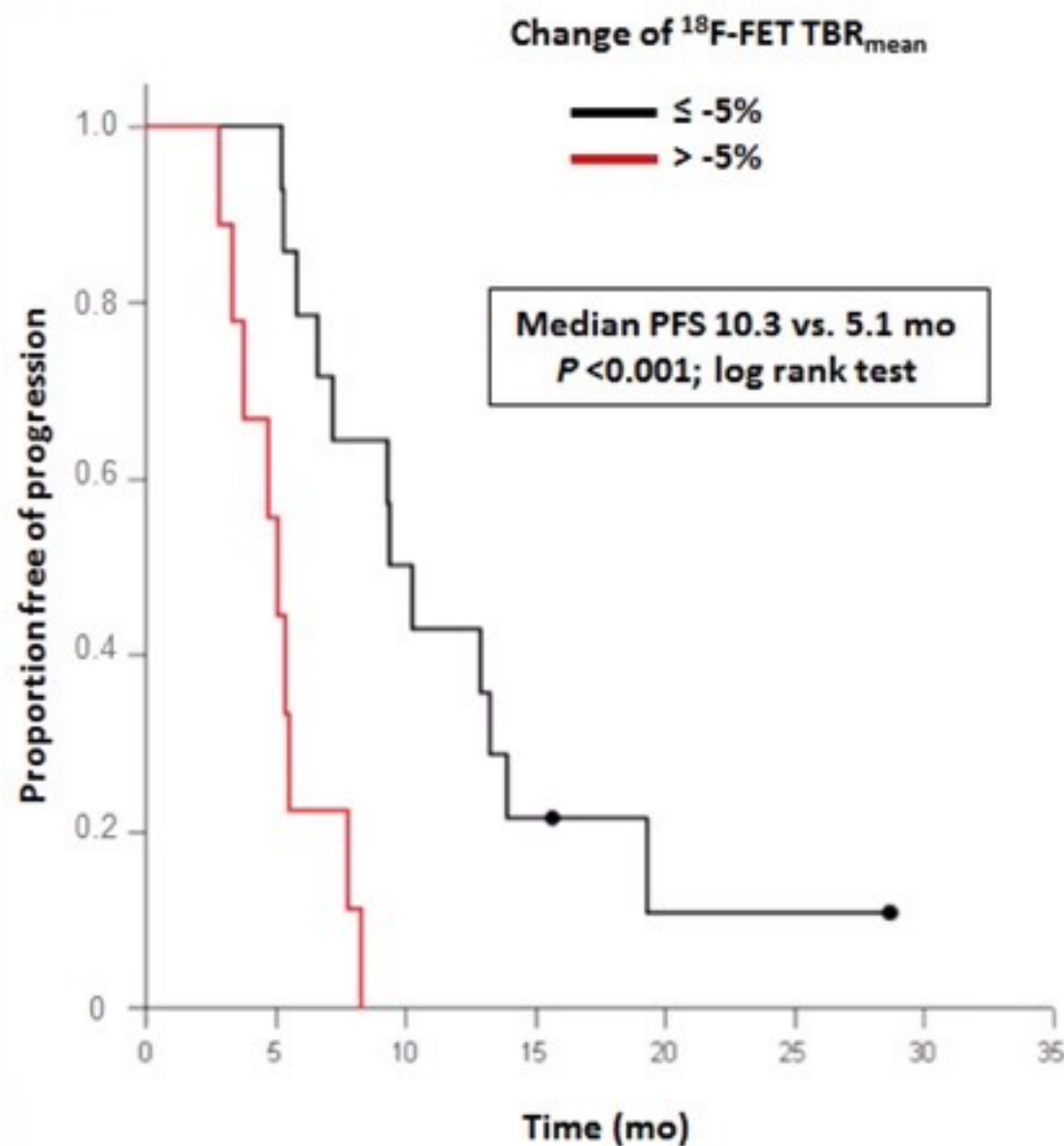
European School of Nuclear Medicine

ESNM

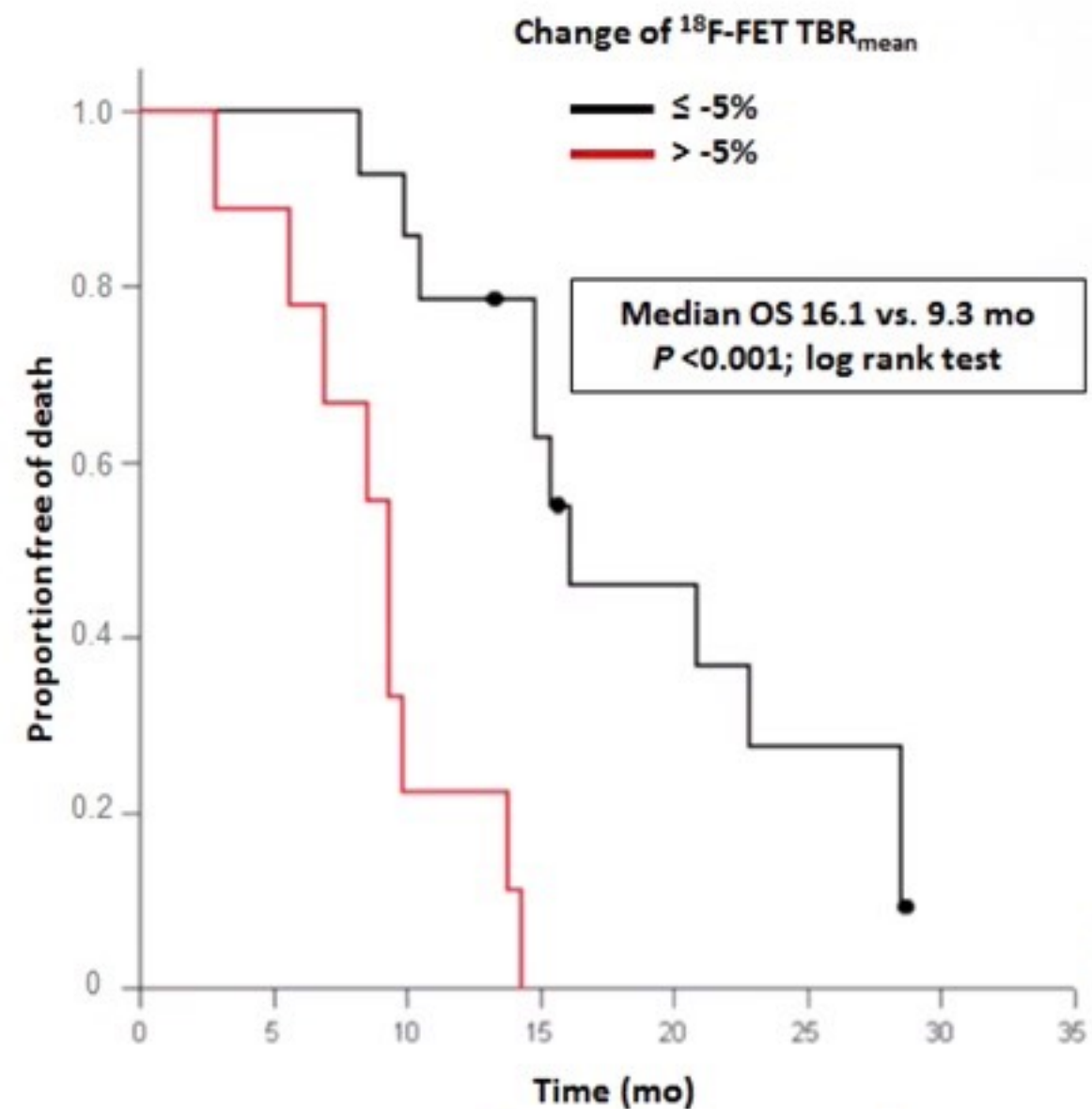


FET-PET: Therapy Monitoring

Progression-Free Survival



Overall Survival



Piroth et al. Int J Rad Biol Oncol 2011;80:176-84.

Galdiys et al. J Nucl Med 2012;53:1-10

European School of Nuclear Medicine

ESNM



Meningeómy

Meningeómy

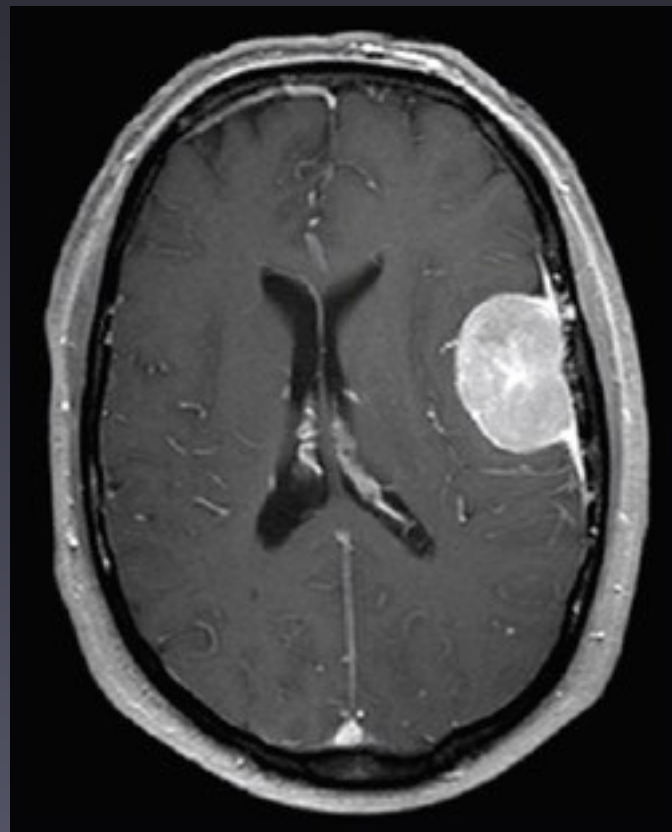
- extraaxiálne negliové prim. mozgové nádory, 90% benígne
- ženy:muži 2:1, 4.-6. decénium
- častokrát asymptomatické, klin. prejavy zvyčajne až pri tlaku na kritické štruktúry
- liečba operačná, intervenčná (katetrizácia s embolizáciou), SRS

Pre diagnostiku a plánovanie liečby sú
rozhodujúce kontrastné CT a MR vyšetrenie

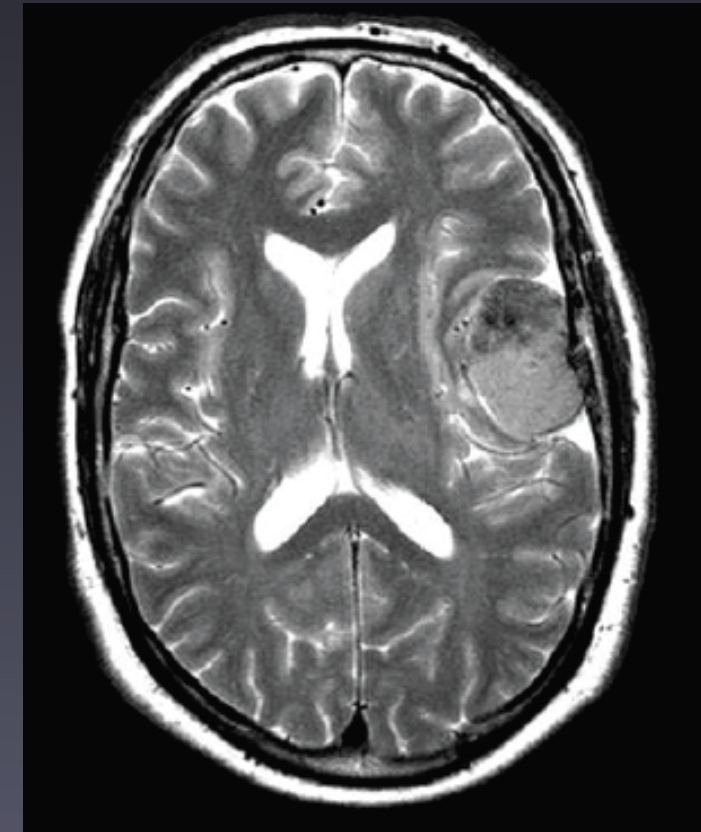
T1



T1Gd



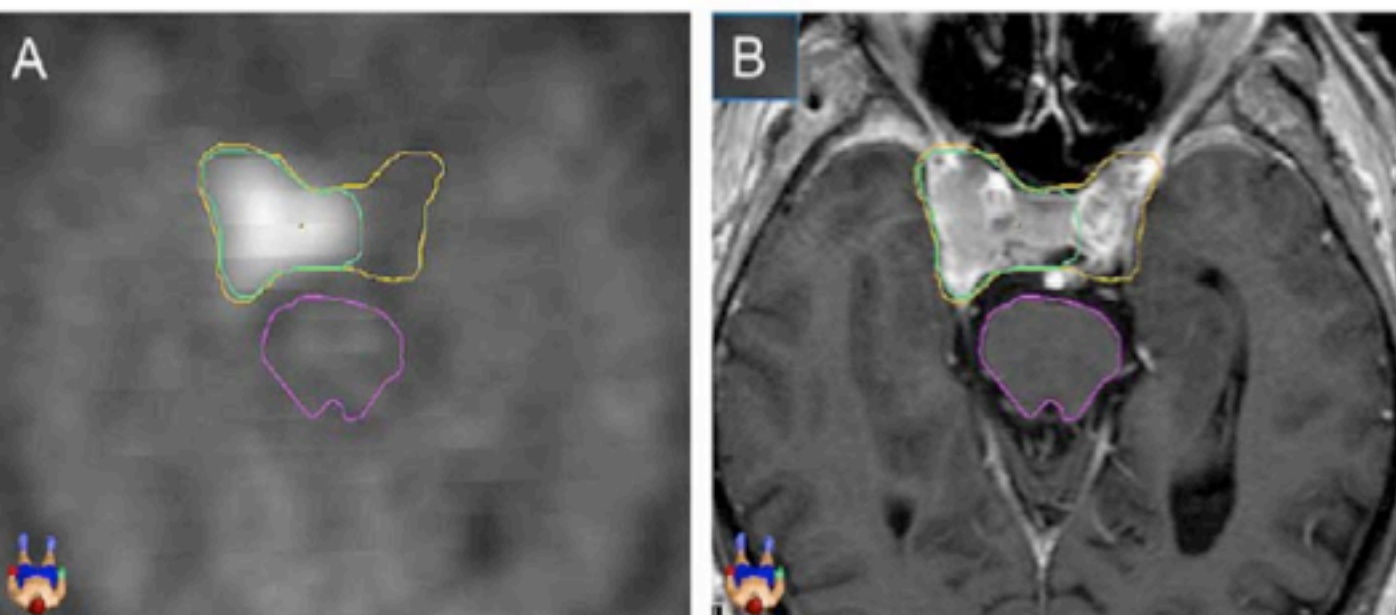
T2



SRS u meningeómov

- v prípade infiltrácie sinus cavernosus, tentorium, falx cerebri, orbity, sella turcica môže byť obtiažna delineácia tumoru podľa CT/MR
 - problematické určenie rozsahu infiltrácie kostných štruktúr (báza, clivus)
- => inter-individuálna variabilita pri zakresľovaní ožarovacích objemov

¹¹MET-PET -PET and MRT for the Diagnosis of Meningiomas



- 32 patients with skull base meningiomas
- ¹¹MET-PET, CT, MRT
- in 29/32 patients impact on target volume
- rather shrinkage of target volume

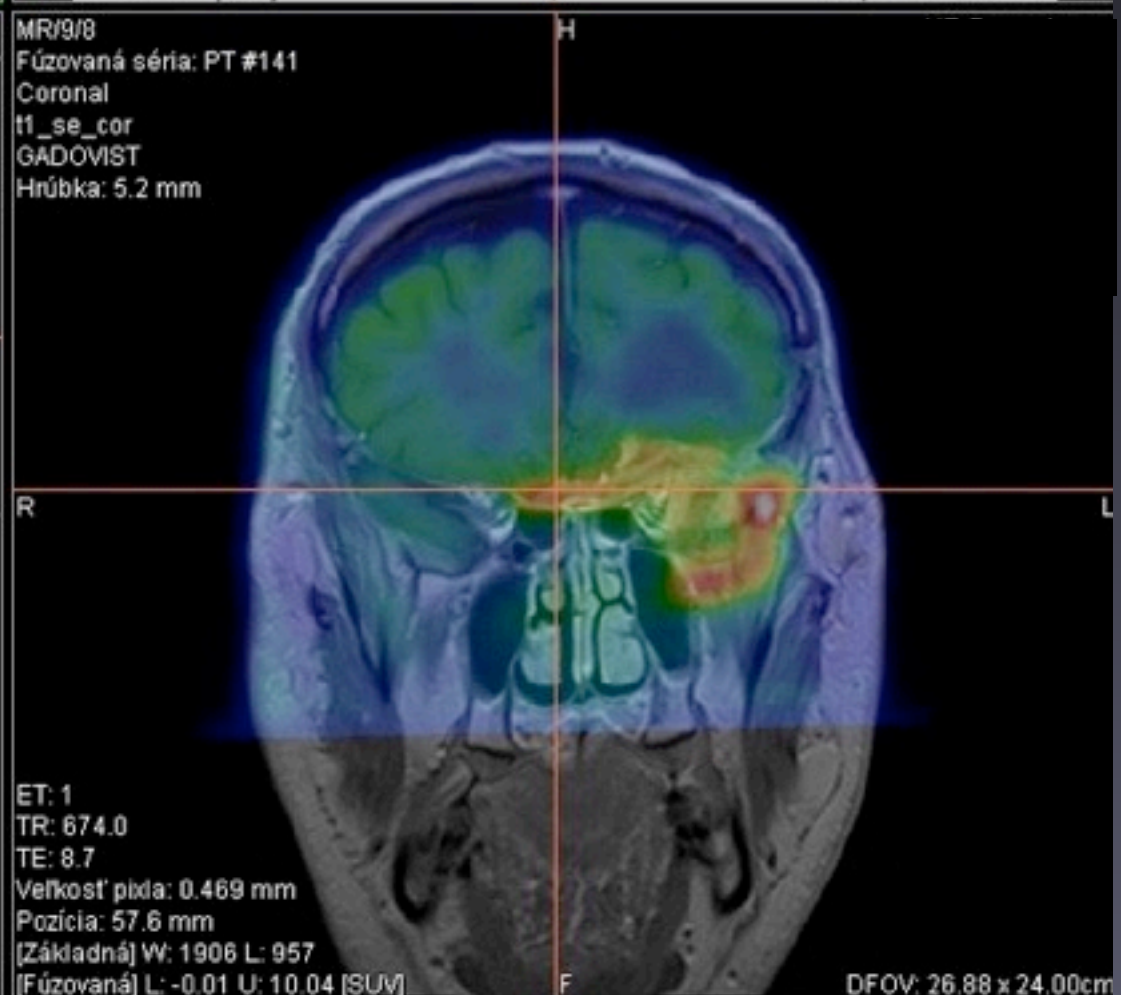
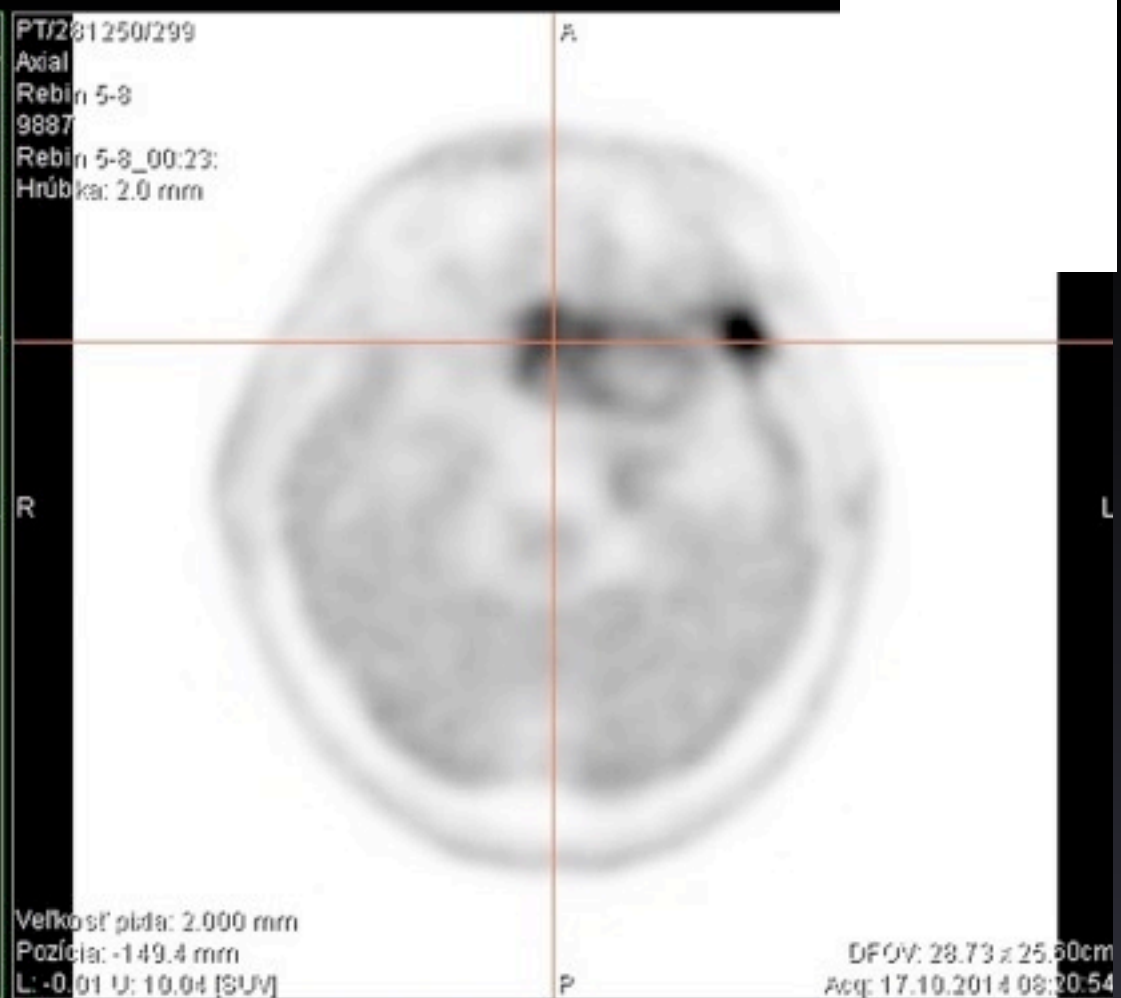
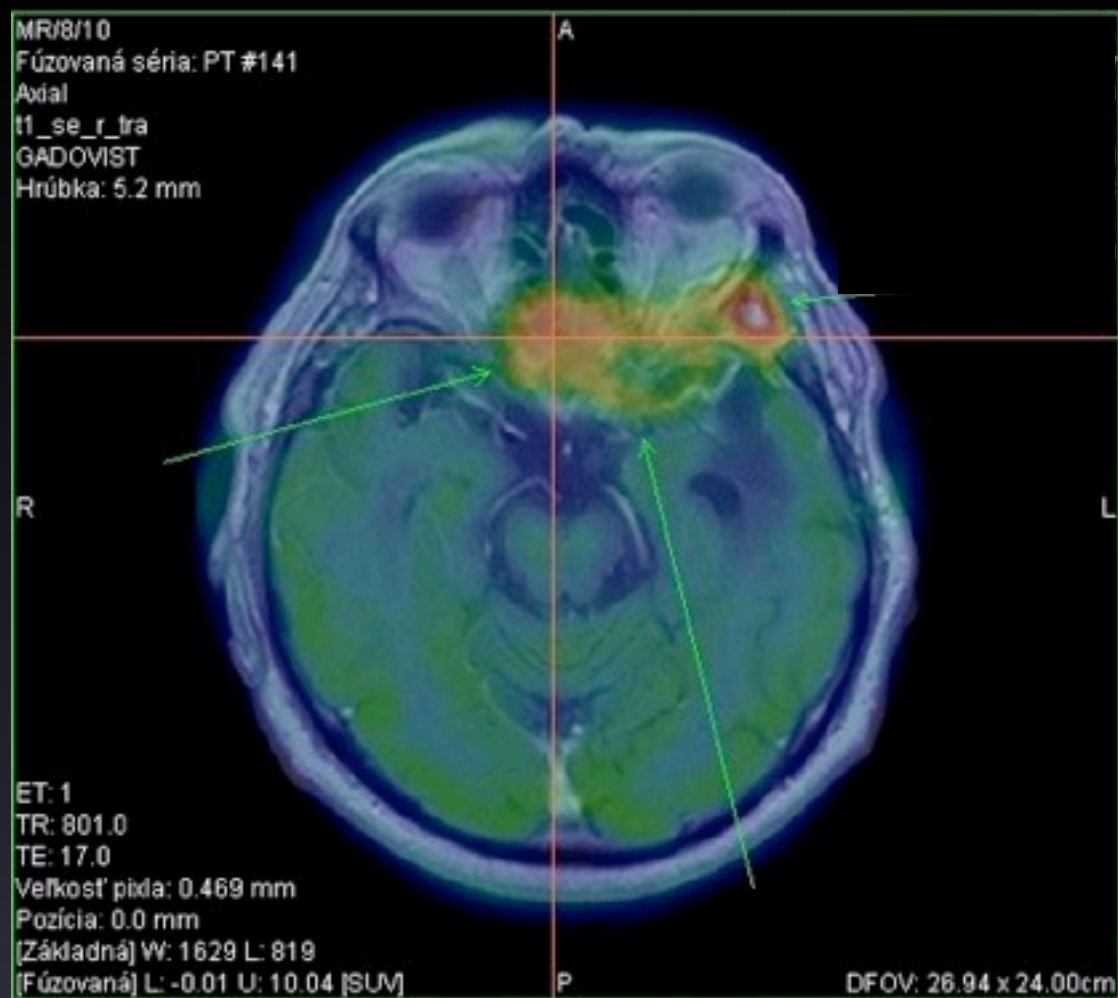
Modality	Mean
GTV-PET (cm ³)	21.0
GTV-MRI/CT (cm ³)	24.7
Common GTV-MRI/PET (cm ³)	19.4
iGTV-PET (cm ³)	1.6
iGTV-MRI/CT (cm ³)	5.3
Ratio of iGTV-PET to GTV-MRI/CT (%)	9.4
Ratio of iGTV-MRI/CT to GTV-MRI/CT (%)	25.1

- overall excellent differentiation of dural tails, cavernous sinus, sellar region
- ¹¹MET-PET improved identification of osseous infiltration



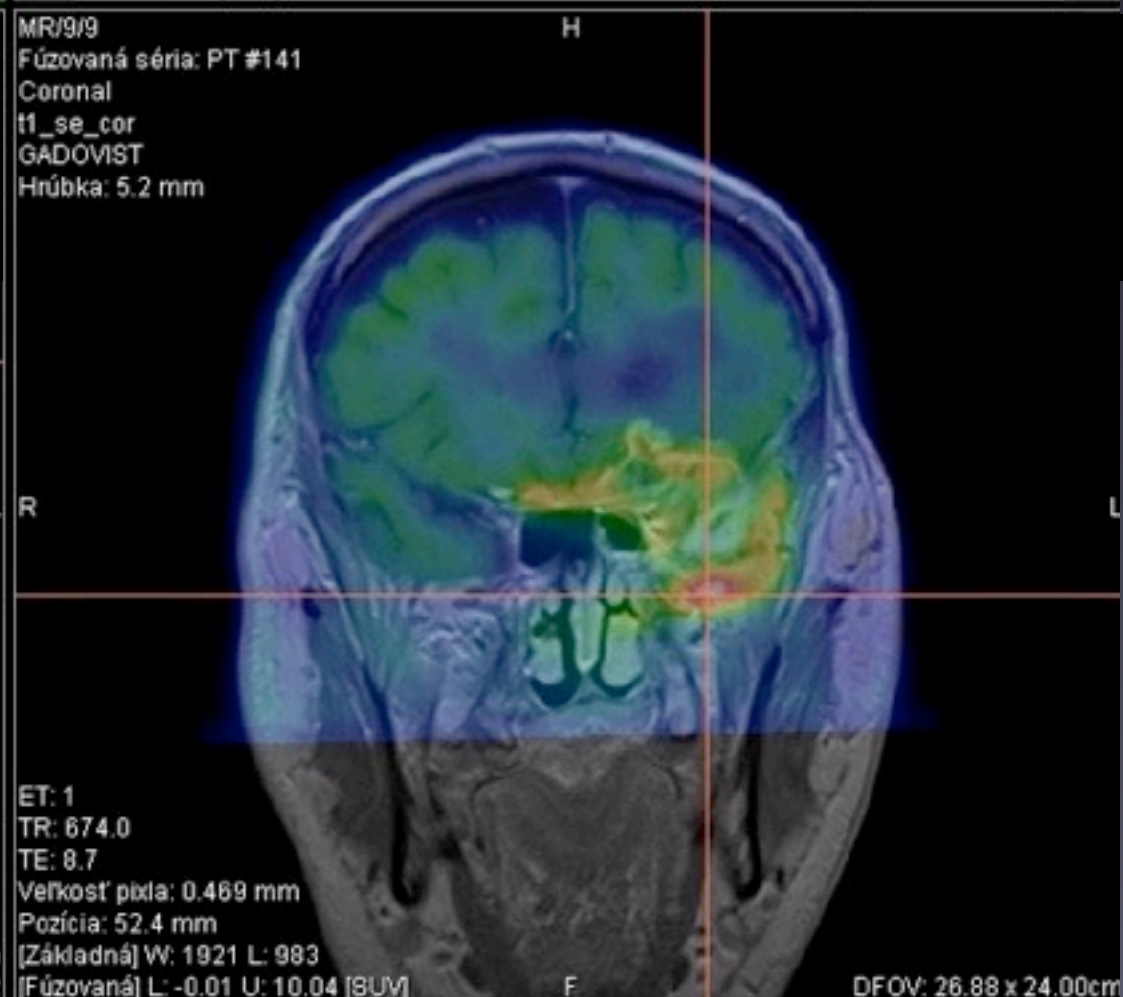
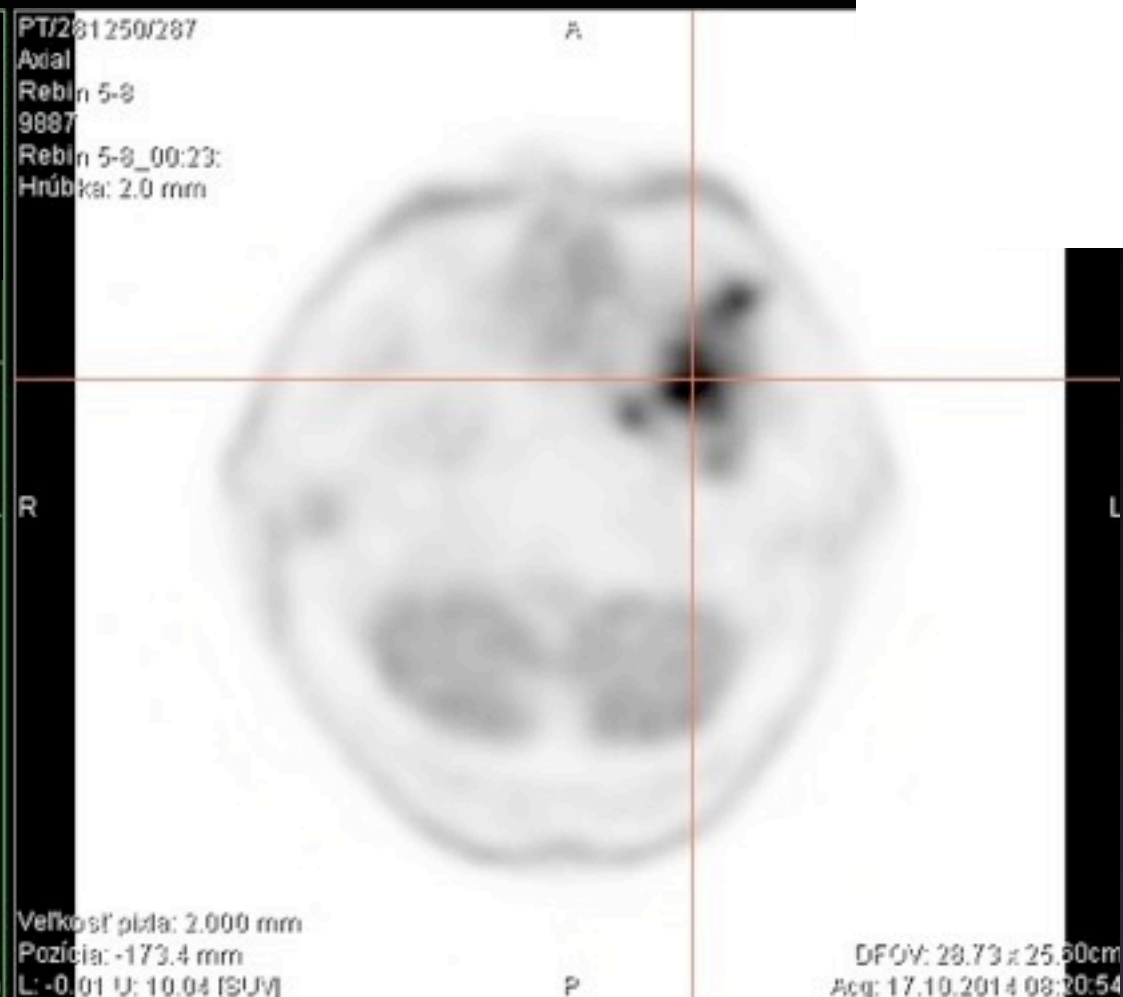
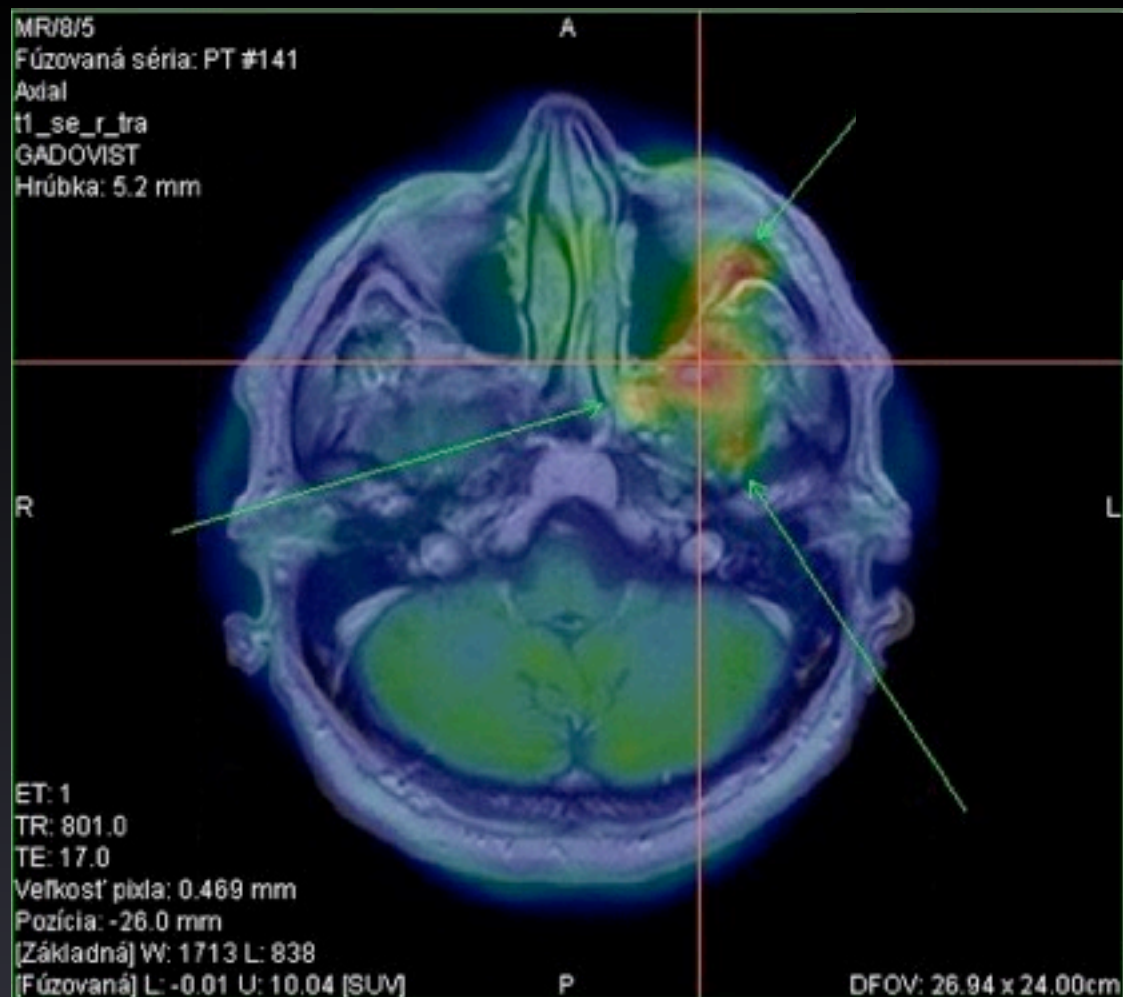
pac.s atypickým
meningeómom ala
minor ossis
sphenoidalis l.sin.,
WHO gr.II, subtotálna
resekcia 9/2009, st.po
SRCH 11/2009, ext.RAT
11/2012 na oblasť
zbytkového TU, ? rozsah
a hranice TU pred
rozhodnutím o ďalšom
postupe

Infiltrácia veľkého aj
malého krídla
sfenoidálnej kosti vľavo,
proc.pterygoideus l.sin.,
os zygomaticum l.sin.,
spodina, strop aj
laterálna stena ľavej
orbity, s prerastaním do
orbity pozdĺž m.rectus
oculi lateralis l.sin.,
susp.infiltrácia sinus
cavernosus l.sin.

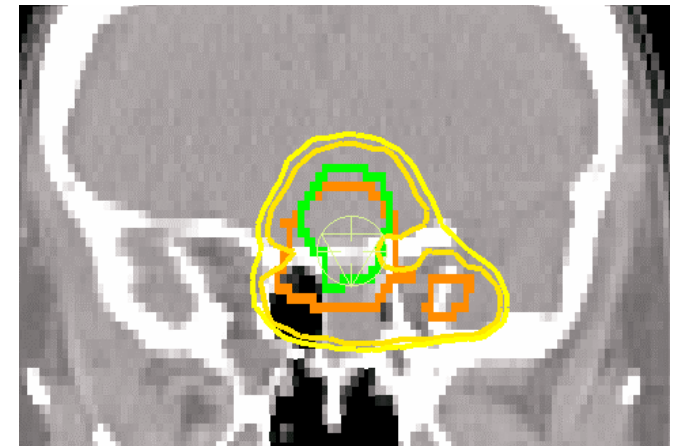
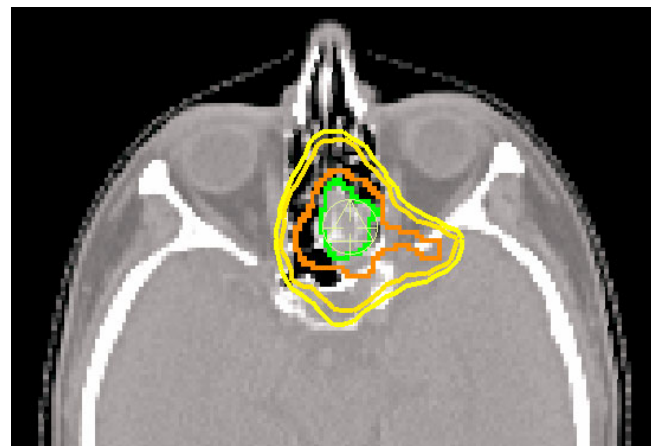
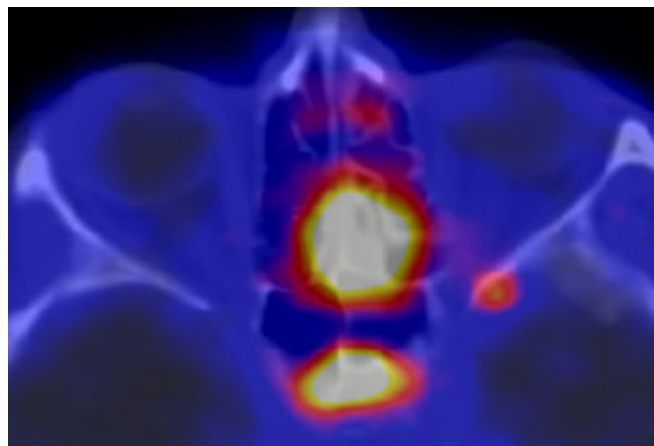
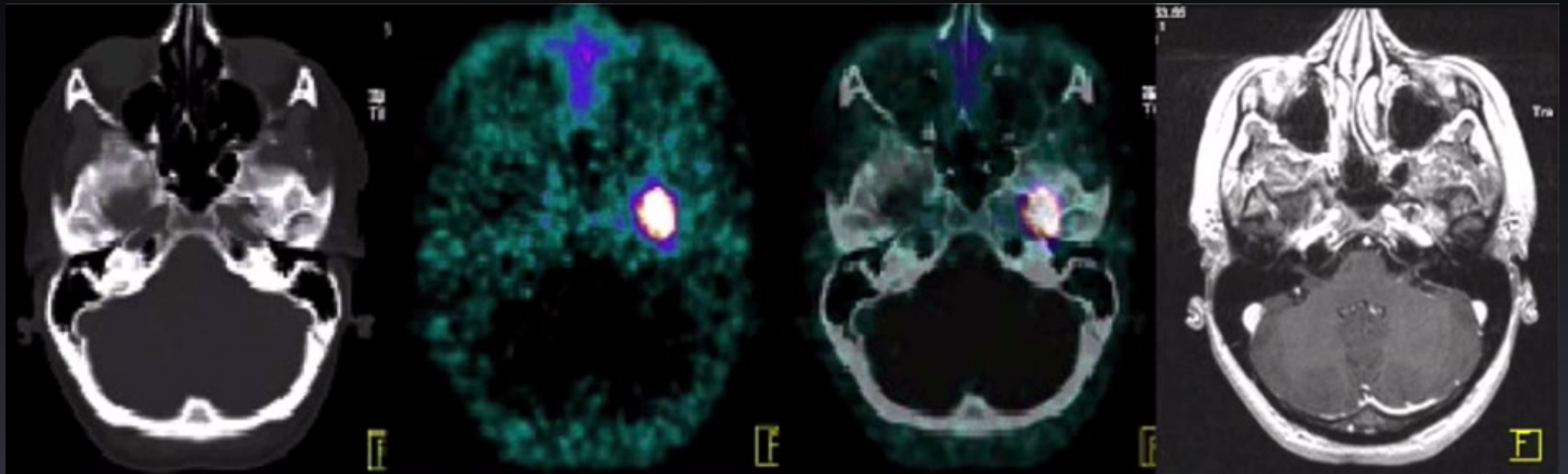


pac.s atypickým
meningeómom ala
minor ossis
sphenoidalis l.sin.,
WHO gr.II, subtotálna
resekcia 9/2009, st.po
SRCH 11/2009, ext.RAT
11/2012 na oblasť
zbytkového TU, ? rozsah
a hranice TU pred
rozhodnutím o ďalšom
postupe

Infiltrácia veľkého aj
malého krídla
sfenoidálnej kosti vľavo,
proc.pterygoideus l.sin.,
os zygomaticum l.sin.,
spodina, strop aj
laterálna stena ľavej
orbity, s prerastaním do
orbity pozdĺž m.rectus
oculi lateralis l.sin.,
susp.infiltrácia sinus
cavernosus l.sin.



^{68}Ga -DOTATOC u meningeómov



významná zmena GTV pri plánovaní liečby
detekcia ďalších lézií

PET imaging in patients with meningioma—report of the RANO/PET Group

Norbert Galldiks, Nathalie L. Albert, Michael Sommerauer, Anca L. Grosu, Ute Ganswindt, Ian Law, Matthias Preusser, Emilie Le Rhun, Michael A. Vogelbaum, Gelareh Zadeh, Frédéric Dhermain, Michael Weller, Karl-Josef Langen, and Jörg C. Tonn

Department of Neurology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany (N.G.); Institute of Neuroscience and Medicine, Research Center Juelich, Juelich, Germany (N.G., K-J.L.); Center of Integrated Oncology, Universities of Cologne and Bonn, Cologne, Germany (N.G.); Departments of Nuclear Medicine (N.L.A.), Radiation Oncology (U.G.), and Neurosurgery, Ludwig Maximilians-University of Munich, Munich, Germany (J.C.T.); Department of Neurology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland (M.S.); Department of Nuclear Medicine and PET Centre, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark (M.S.); Department of Radiation Oncology, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany (A.L.G.); Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine and PET, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark (I.L.); Department of Medicine I and Comprehensive Cancer Centre CNS Tumours Unit, Medical University of Vienna, Vienna, Austria (M.P.); Department of Neurosurgery, University Hospital Lille, Lille, France (E.L.R.); Department of Neurological Surgery, Brain Tumor and Neuro-Oncology Center, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA (M.A.V.); Department of Neurosurgery, Toronto Western Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada (G.Z.); Department of Radiation Oncology, Gustave Roussy University Hospital, Villejuif, France (F.D.); Department of Nuclear Medicine, University Hospital Aachen, Aachen, Germany (K-J.L.); German Cancer Consortium, Partner Sites, Freiburg (A.L.G.) and Munich, Germany (J.C.T.)

Clinical Indication	PET Ligands for Somatostatin Receptors	Amino Acid PET Tracers
Detection of meningioma tissue/ differential diagnosis	⁶⁸ Ga-DOTATOC and ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET may add valuable diagnostic information ^{24,53}	na
Meningioma grading	⁶⁸ Ga-DOTATATE binding correlates with tumor growth rate in WHO grades I and II meningiomas ³⁵	¹¹ C-MET correlates with proliferative activity, ⁵⁴ but data on grading are controversial. ^{34,55} Static and dynamic ¹⁸ F-FET PET may provide additional information for meningioma grading ³²
Delineation of tumor extent for resection planning	⁶⁸ Ga-DOTATATE PET delineates the meningioma extent better than standard MRI ^{23,61}	na
Delineation of tumor extent for radiation treatment planning	⁶⁸ Ga-DOTATOC PET delivers additional information on tumor extent for radiotherapy target definition ^{56,57,64,65}	¹¹ C-MET PET significantly influences GTV delineation in meningiomas ^{31,59}
Treatment monitoring	na	¹¹ C-MET PET allows an earlier evaluation of treatment effects than standard imaging. ^{66,67} Boronated amino acid PET probes may help to evaluate treatment effects ³⁸
Diagnosis of tumor progression/differentiation of tumor progression from posttreatment changes	⁶⁸ Ga-DOTATOC/ ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET is useful for differentiation between progression and posttreatment changes ^{23,24,52}	na

MTS

PET u mozgových mts

literárne údaje sú sporadické

diagnostika:

MR

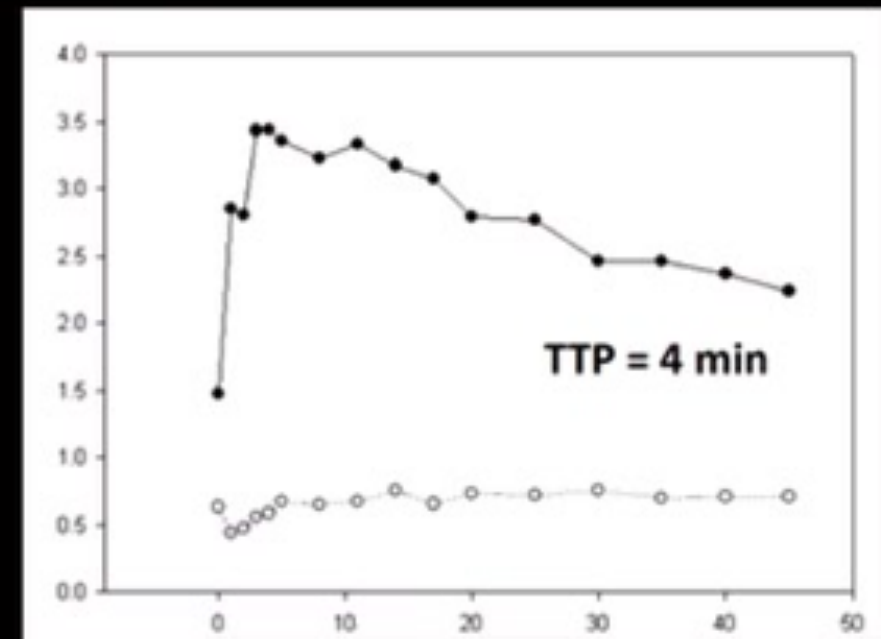
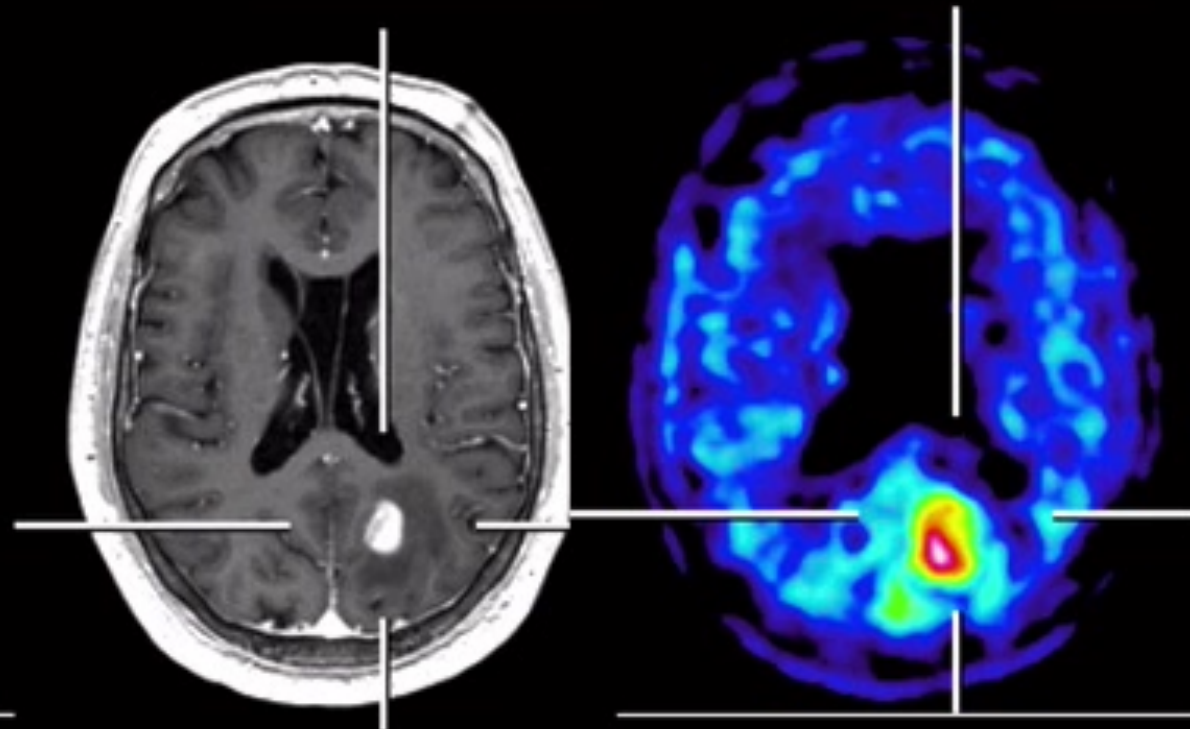
plánovanie RAT:

bol preukázaný vplyv AA-PET na GTV

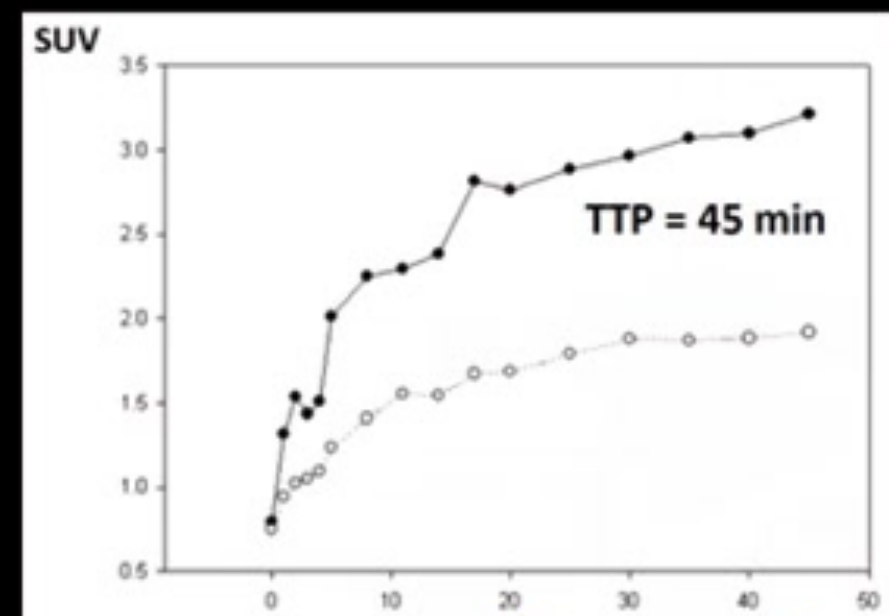
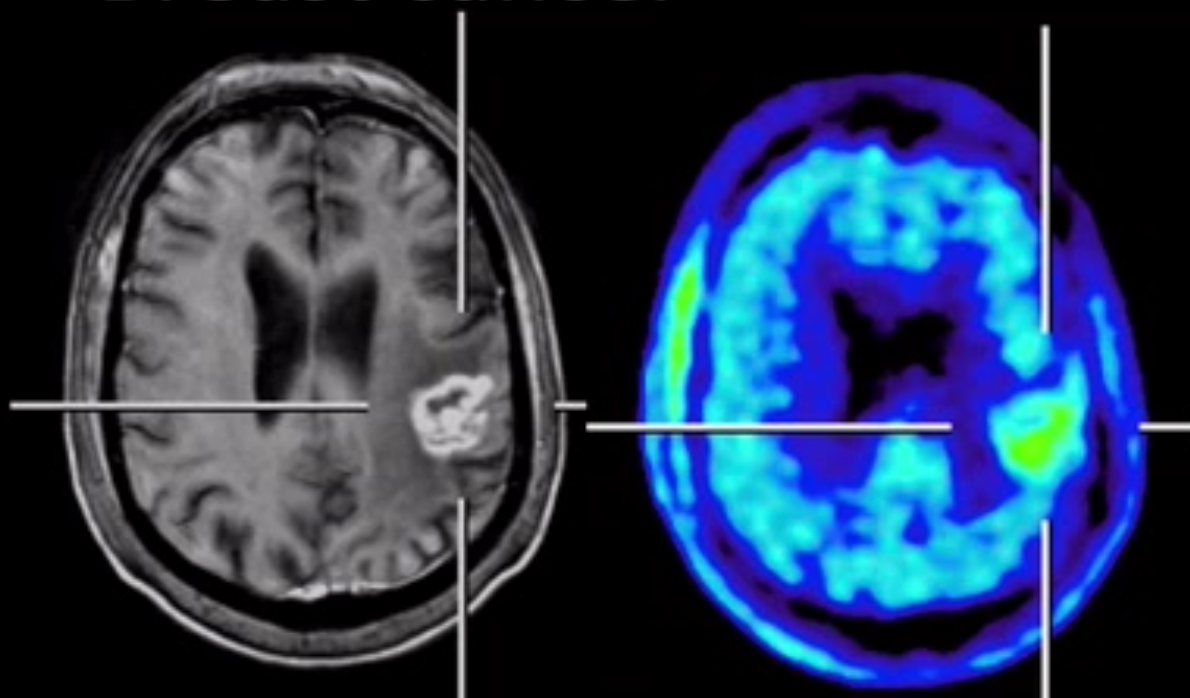
dif. dg. medzi post-RAT nekrózou a recidívou:

potencionálne najväčší vplyv,
princíp obdobný ako u gliómov

Melanoma → Recurrent metastasis



Breast cancer → Radionecrosis



31 pac. / 40 MTS lézií po RAT

FET-PET senzitivita: 95%, špecificita: 90% pri $T/B > 1,9$

Naše skúsenosti s PET mozgových nádorov

- od 2006 ^{18}F -FDG-PET, dvoj-fázové vyš., rutínne fúzia s MR, Delbeke kritériá
- od 10/2013 ^{11}C -MET a 9/2017 ^{18}F -FET spolu cca 2000 AA-PET vyš. mozgových nádorov
- od 2/2018 ^{68}Ga -DOTATOC u meningeómov
- spolupráca neurochirurg, onko-neurológ, radiačný onkológ, rádiológ a NM => BGBT komisia

Neurológia

RECENZOVANÝ, POSTGRADUÁLNE ZAMERANÝ ODBORNÝ LEKÁRSKY ČASOPIS

ISSN 1336-8621

Časopis je indexovaný
v Slovenskej národnej bibliografii

3

12/2017







Neurology

REVIEWED, POSTGRADUATE SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

A-medi
management
www.amedisk.sk

Témy časopisu Neurológia 3/2017

TÉMA ČÍSLA

-  **Aktuálna WHO klasifikácia nádorov centrálného nervového systému**
✎ Boris Rychlý, Magdaléna Puchertová, Marián Švajdler
-  **MR mozgových nádorov**
✎ Vítazoslav Belan
-  **PET vyšetrenie v diagnostike nádorov mozgu**
✎ Pavol Povinec
-  **Komplexná liečba primárnych mozgových nádorov (dospelých pacientov)**
✎ Peter Kalina
-  **Chirurgická liečba dospelých pacientov so supratentoriálnymi difúznymi gliómami**
✎ Ján Kozák, Milan Liška, Tomáš Žilka, Michal Palkovič, Juraj Šteňo, Andrej Šteňo, Boris Rychlý
-  **Epilepsia asociovaná s nádormi mozgu**
✎ Gabriela Timárová

Zhrnutie

Rozšírené MR vyšetrenie je základom

AA-PET prináša doplňujúce informácie u gliómov, najmä:

- plánovanie biopsie,

- delineácia nádoru pred chir. a RAT liečbou

- odlíšenie recidívy od post-terapeut. zmien

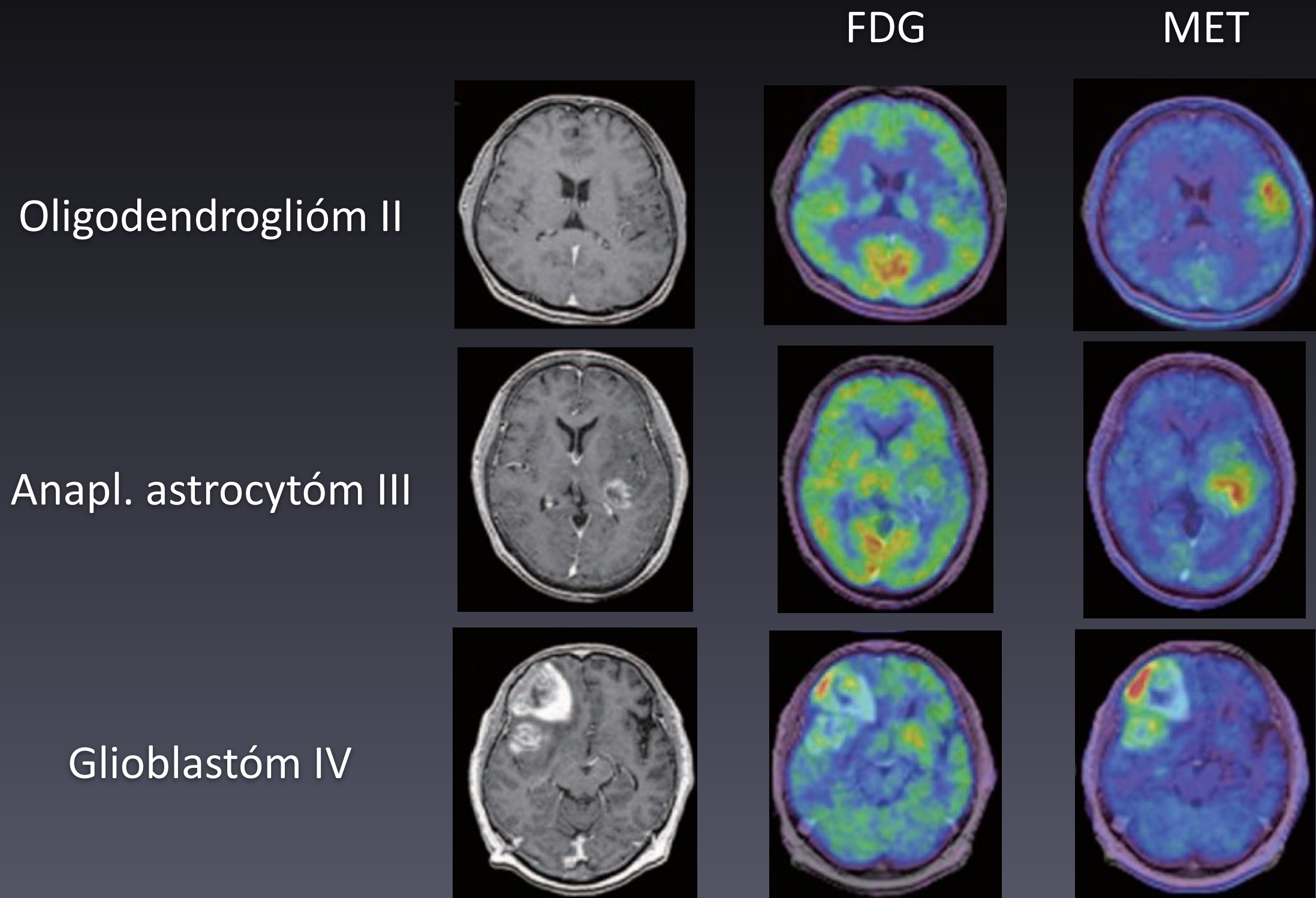
^{68}Ga -DOTATOC / ^{11}C -MET u meningeómov:

- prínos v problematických lokalizáciách

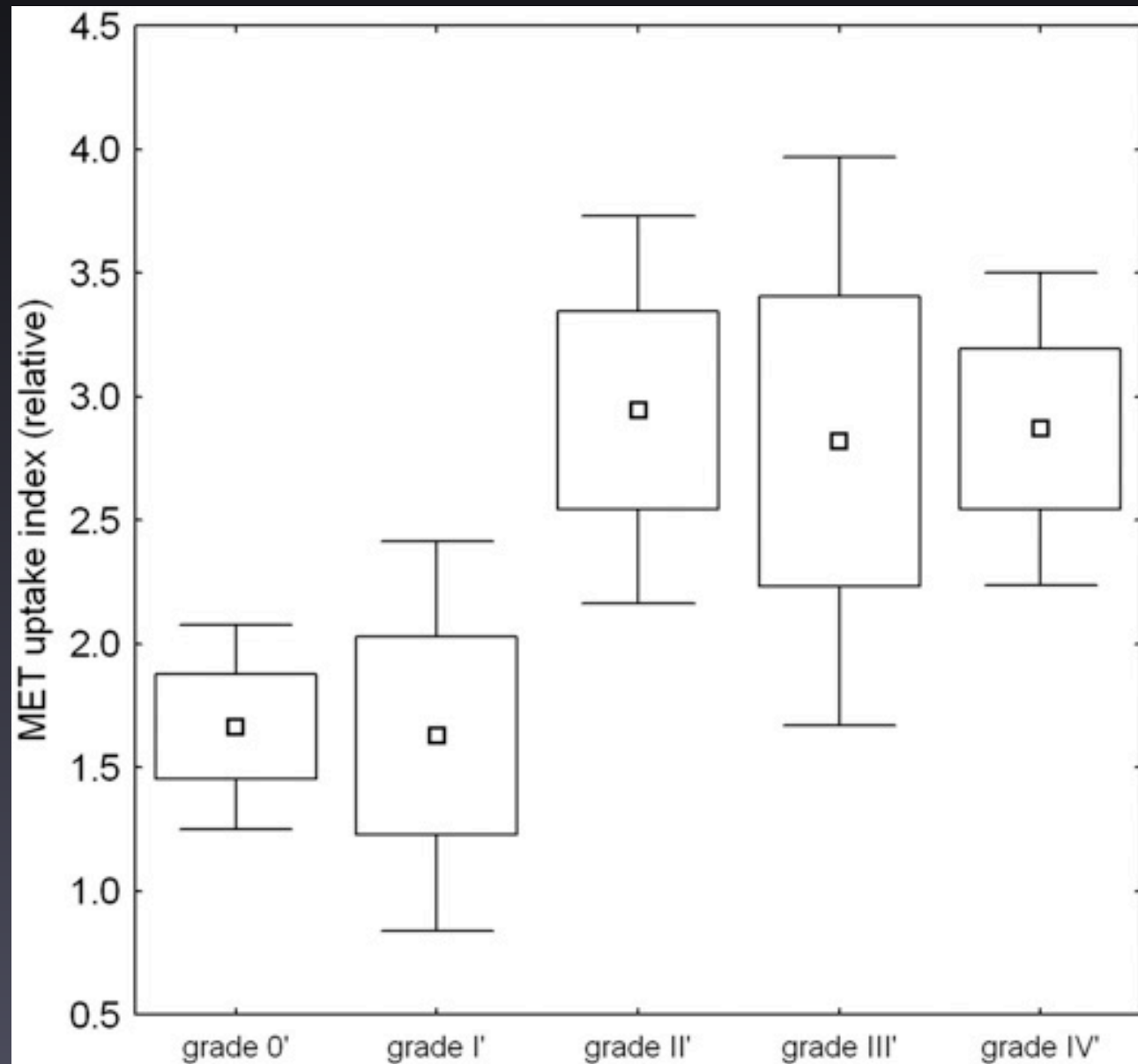
AA-PET na odlíšenie postRAT nekrózy od viabilnej MTS

Ďakujem za pozornosť

Grading: FDG vs MET

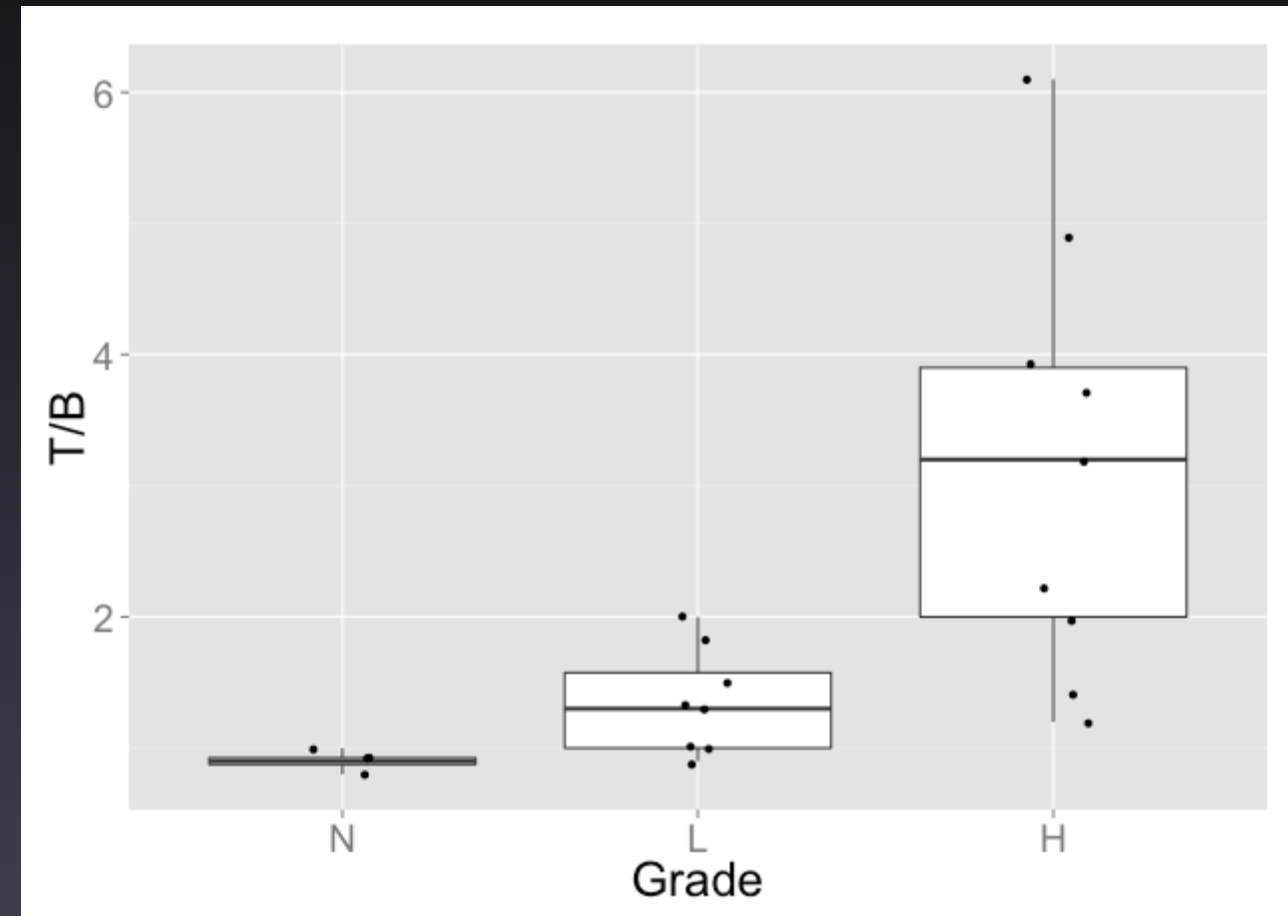


MET PET a WHO grade



52 histologizovaných lézií
26 pred a 26 po liečbe

Ceyssens et al, 2006



25 histol. verifikovaných lézií
pred liečbou

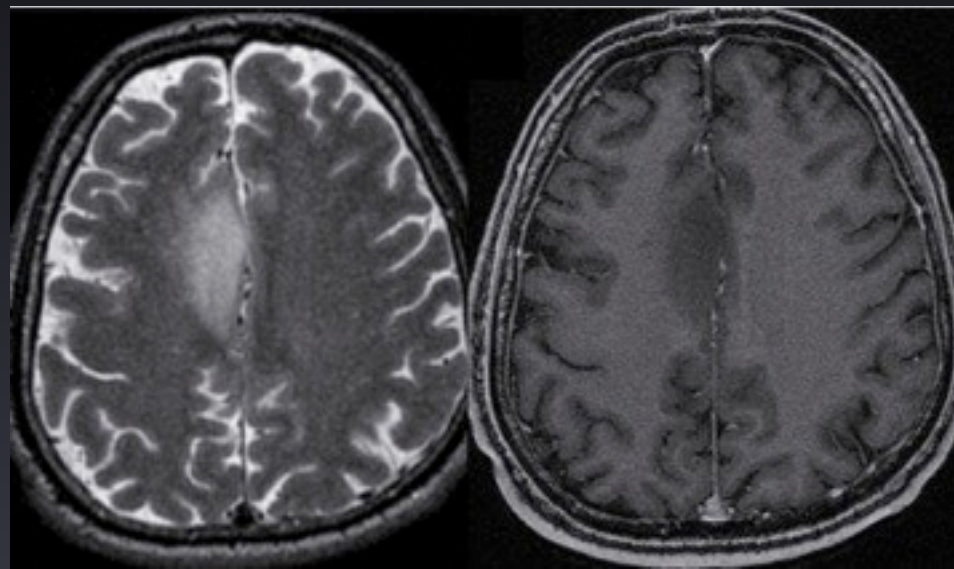
Povinec et al, 2015

Limitácie ^{11}C -MET PET

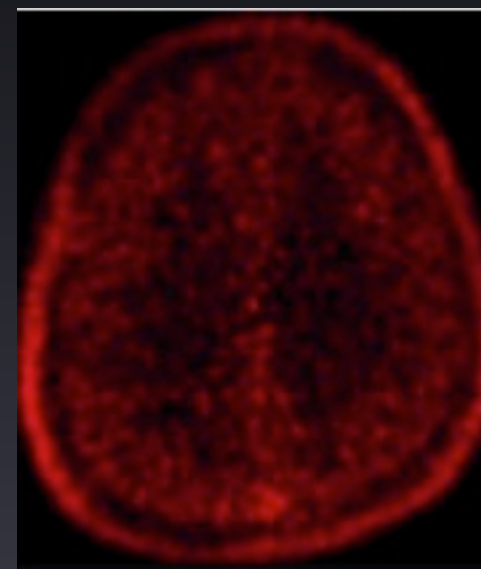
- dostupnosť: náhradou sú iné AA - ^{18}F FET, ^{18}F -DOPA
- FN: prevažne dif. astrocytomy I-II (CD31 negat.)
- FP: hematóm, infarkt, ischemia, leukoencefalitída

FN: AA-PET

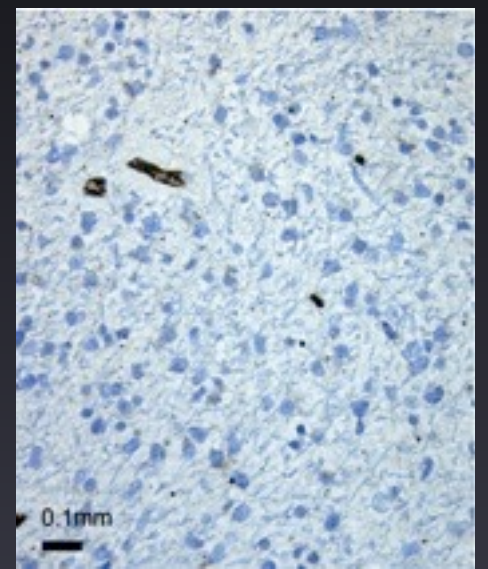
Astrocytóm



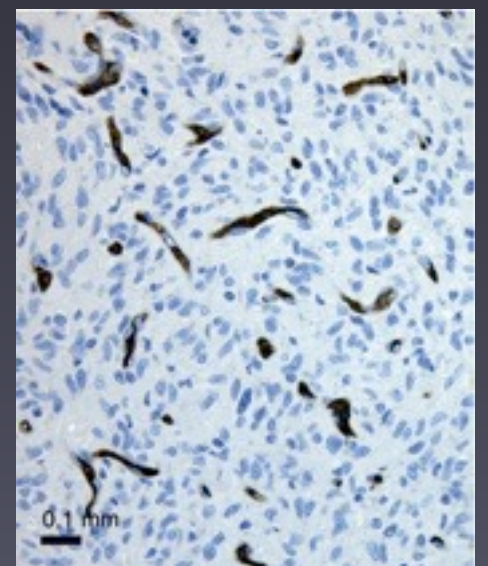
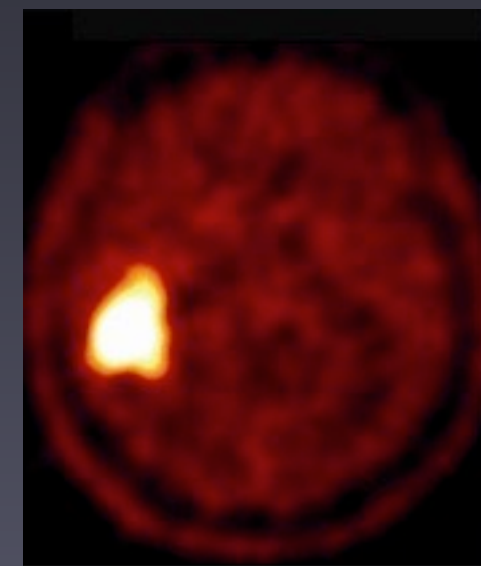
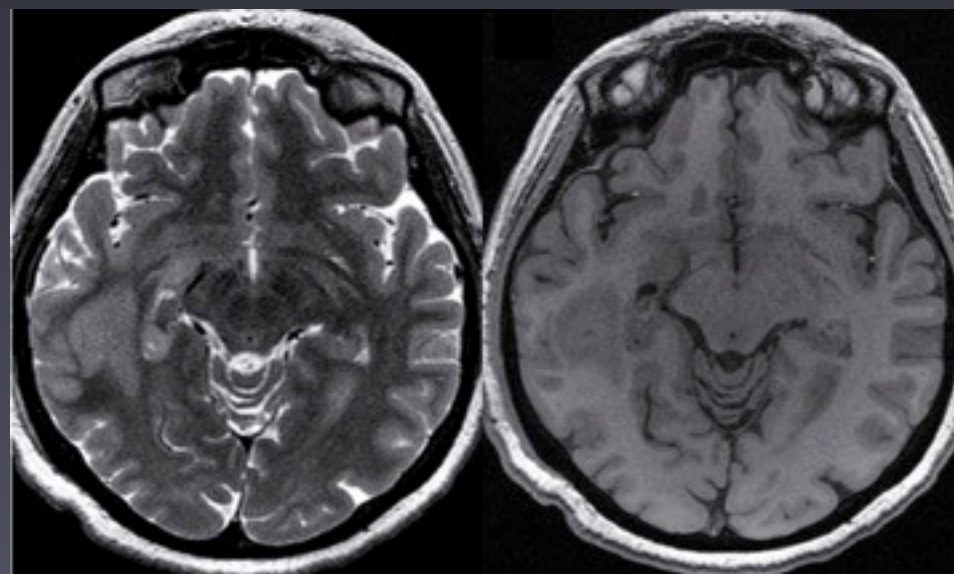
FET



CD 31



Astrocytóm



PET pri TU mozgu

Indikácia	FDG	AA
Dif.dg. TU/iný proces	-	+
Grading	++	+
Prognóza	++	+
Plán. biopsie	+-	++
Plán. operácie	-	++
Plán. rádioterapie	-	++
Recidíva/nekróza	+-	++
Monitor. terapie	+-	+
PCNSL	++	? (+)
MTS	-	? (+)