

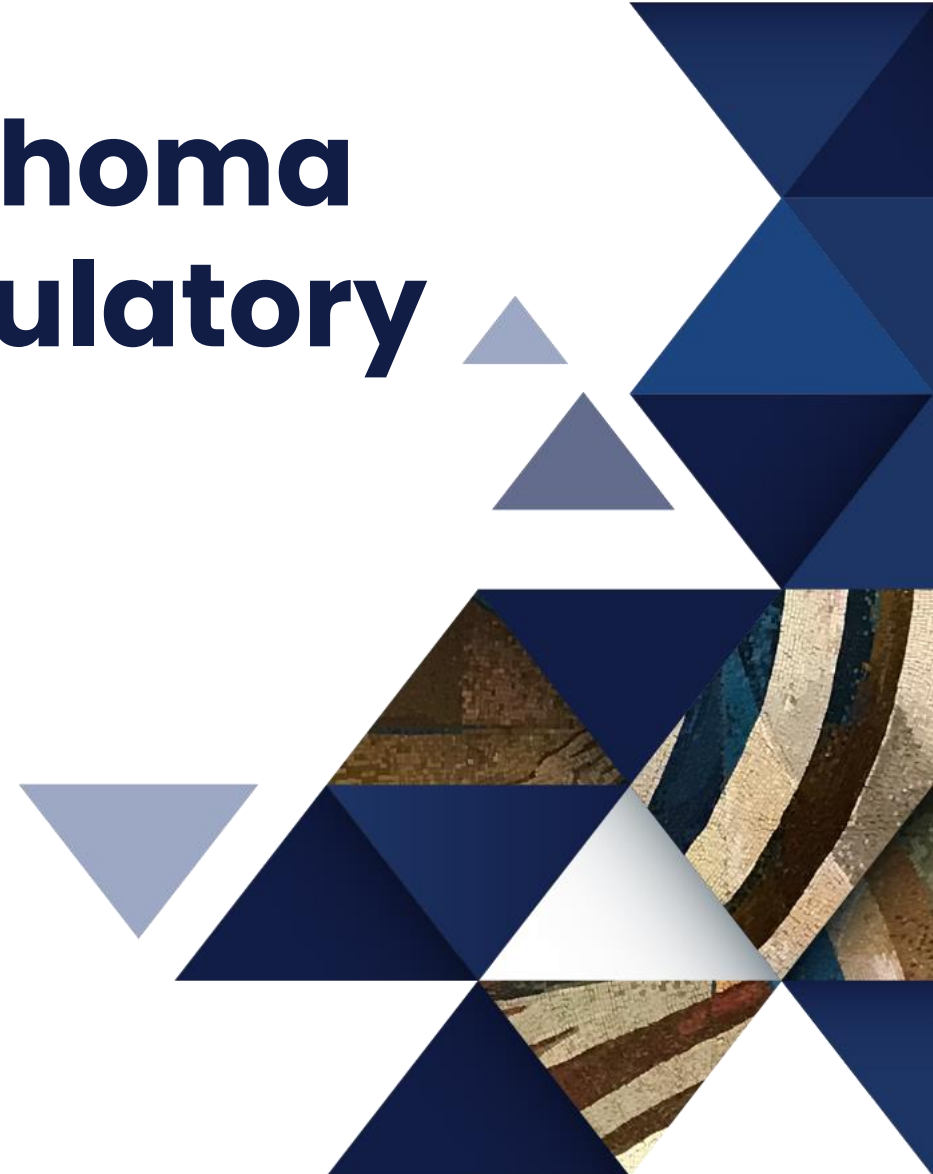


PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

PET/CT, Lugano, The Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy (LYRIC) értékelés

Dr. Ritter Zsombor, egyetemi
adjunktus, PTE OKK NMT

Pécs, 2025. február 27.



Képkötő módszerek

Anatómia

Fiziológia

Metabolizmus

Molekulák

Rtg. / CT

NM / SPECT / PET

MRI

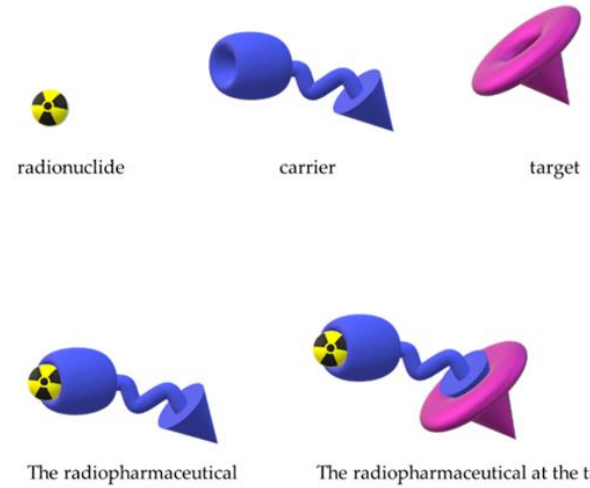
MR spektroszkópia, CEST MRI

fMRI

Ultrahang

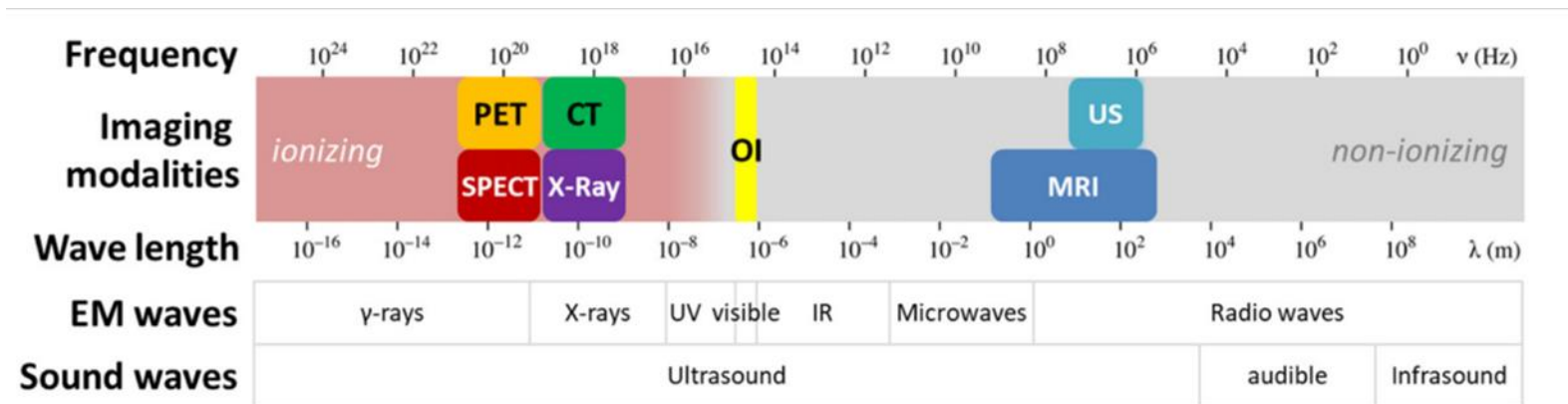
Hibrid képkötés: SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI

Nukleáris Medicina

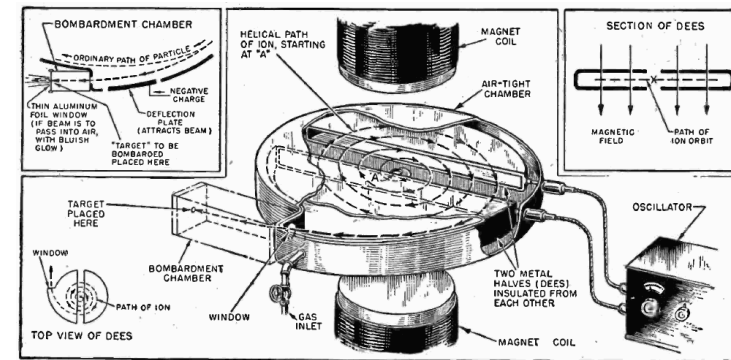
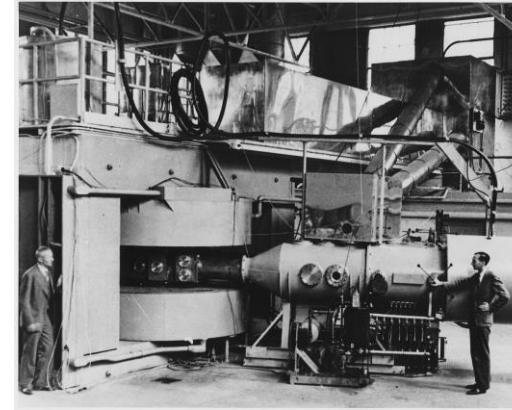


- **Lényege:**

- Radioaktív izotópok diagnosztikai és terápiás célból történő felhasználása.
- Radioaktív anyag nyomjelzőként való alkalmazása (Hevesy György 1923, 1943 Nobel díj)



Ciklotron feltalálása 1930



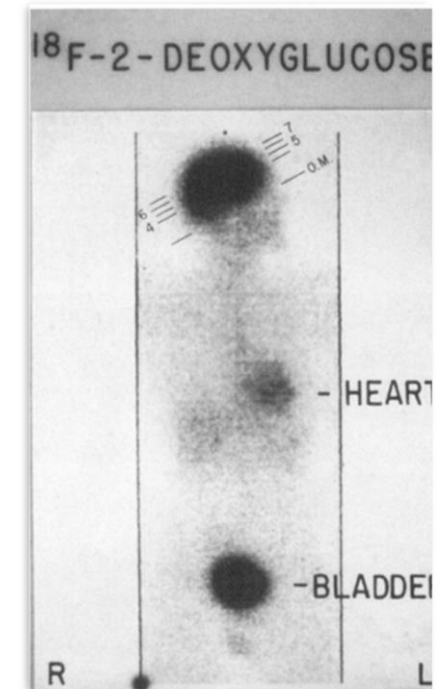
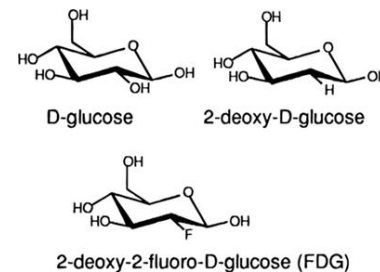
Általánosságban az izotópdiagnosztikai módszerekről

- Legtöbbször intravénásan, vagy per os, subcutan, inhaláció...
- Statikus – Várakozási idő különböző – DINAMIKUS!
- Szövődménymentesek, kockázatuk minimális
- egy adott szerv vagy szervrendszer funkcióján alapulnak
- Magas szenzitivitás, a radiofarmakontól függő specificitás!!!
- Képképzés szcintillációs vagy PET detektorral – VIZSGÁLATI IDŐ, KÉPMINŐSÉG, SUGÁRTERHELÉS
- A tapasztalt eloszlás alapján pathológias folyamatok felismerése, lokalizálása, kezelése!!!
- Morfológiai eltérést még nem okozó betegségek észrevétele lehetséges a nukleáris medicina eszközeivel – molekuláris változások
- Pl. csont, nyirokcsomó, reziduális terime megítélése



Az FDG onkológiai felhasználásának alapja

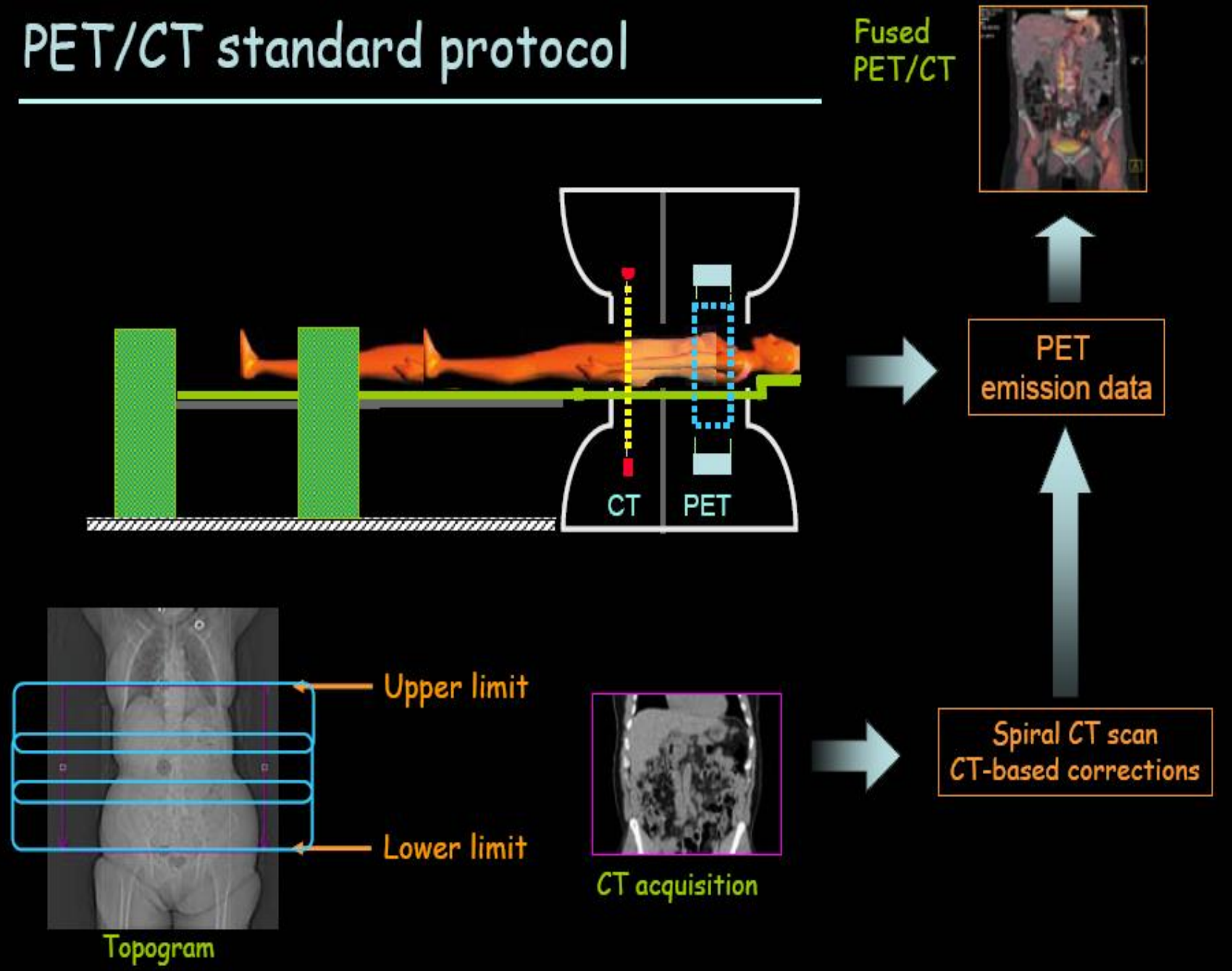
- A tumorokban mind az aerob, mind az anaerob glükolízis intenzitása megnő (1980, Brookhaven)
 - Fokozott glukóz-transzport
 - A sejtfelszíni glukóz-transzporter molekulák expressziója nő (GLUT1-5)
 - Fokozott hexokináz aktivitás
 - Csökkent glukóz-6-foszfataz aktivitás
- **CAVE: cukorbetegség – 8 mmol/l alatt legyen a vércukor!**



Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, Oster ZH, Sacker DF, Shiue CY, Turner H et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980;21:670–675.

Abass Alavi and Martin Reivich: Guest Editorial: The Conception of FDG-PET Imaging Seminars in *Nuclear Medicine*, Vol XXXII, No 1 (January), 2002: pp 2–5

PET/CT standard protocol



Fókuszban a PET diagnosztika: FDG – onkológia

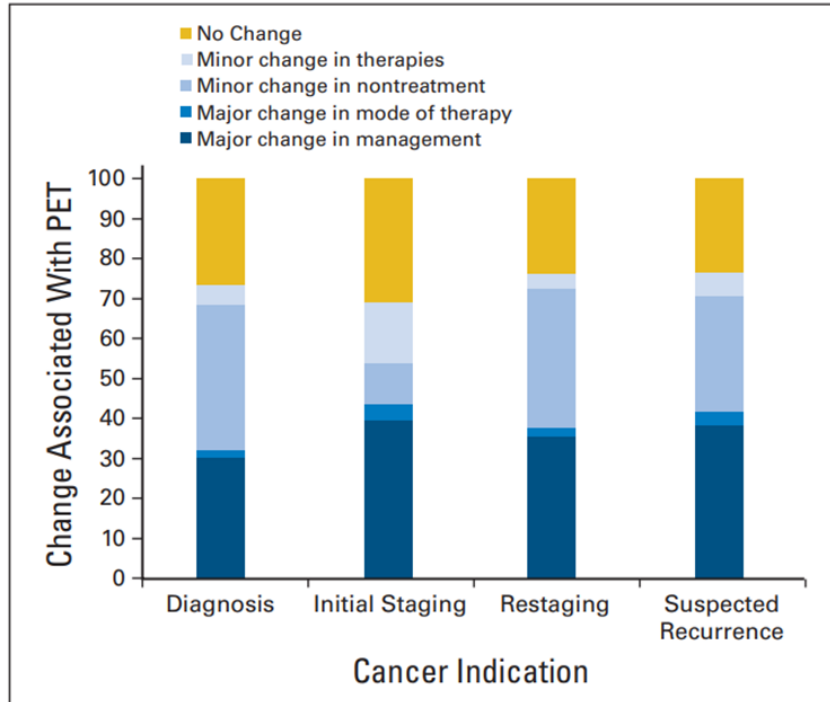


Fig 2. Change in intended management associated with positron emission tomography (PET) stratified by cancer indication.

- 30-40% változás a betegek kezelési tervében
- (data from 22,975 studies (83.7% PET/CT) from 1,178 centers)

Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography (PET) Alone on Expected Management of Patients With Cancer: Initial Results From the National Oncologic PET Registry. Bruce E. Hillner, Barry A. et al. Journal of Clinical Oncology Volume 26, Number 13 <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.5631>



A PET/CT diagnosztika általános indikációi

- Malignus-benignus laesiók elkülönítése, egyéb eljárások nem vezettek eredményre, illetve a non-invazivitás fontos szempont
- Stádium (TNM) felmérés, nyirokcsomó státusz, okkult metasztázis (a nemzetközi tapasztalatok szerint a betegek 20-40%-ában változtat a stádiumon)
- A malignitás fokának megítélése
- Tumor-recidíva kimutatása
- A terápiás válasz monitorizálása
- Reziduális szövet differenciálása radio-, ill. kemoterápia után.
- A biopszia optimális helyének meghatározása
- Besugárzás-tervezés
- Ismeretlen primer tumor kimutatása
- Gyulladás helye (ismeretlen eredetű láz) – FDG – előkészítés más ha szívet vizsgálunk



Hogyan válaszoljunk meg egy klinikai kérdést?

- Klasszifikációs jellegű döntés– látjuk-e a dúsulást vagy nem? Egyéni tapasztalat!
- Módszereinknél: mi számít kórosnak?
- Fontos tisztában lenni a nem tumor okozta halmozásokkal:
 - – Aspecifikus halmozások (foszfát vegyületek – lágyrész calcifikáció)
 - – Fiziológias aktivitások (FDG – izom, bél, barnazsír)
 - – Kontamináció
 - – Gyulladás – fontos a klinikum, morfológiai megjelenés (pl. tüdőben-FDG)!
- Specificitás? a radiofarmakontól függ!
- Döntésben kvantitatív paraméterek segíthetnek: SUV, MTV, texturális paraméterek, stb... – személyre szabott medicina, prognózis becslés, benignus malignus???

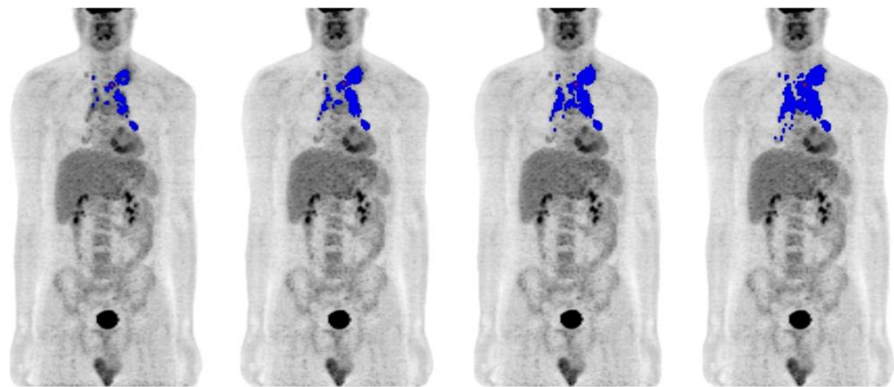


Hogyan válaszoljunk meg egy klinikai kérdést?

A kvantitatív nukleáris medicina célja: Egy adott térfogatban (pl. páciens, szerv vagy tumor, szegmentáció!, VOI, ROI) lévő abszolút aktivitás meghatározása, vagy térfogategységre (pl. kBq/mL) vonatkoztatva, amit a beteg által kibocsátott sugárzás külső mérésével érünk el.

Aktivitáskoncentráció (MBq/mL) mérése:

- 3D adatrögzítés szükséges, A mért értékeket (count/sec) a szervezetben lévő gyengítés hatásával korigáljuk, kalibrációra van szükség ismert aktivitású forrásokkal

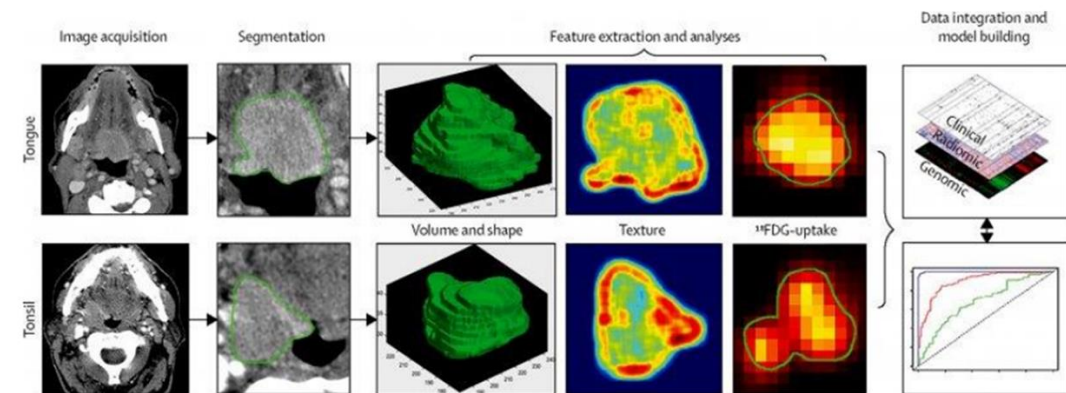


41% of tumor SUV_{max}

Liver SUV_{max}

SUV 2.5

Liver SUV_{mean}



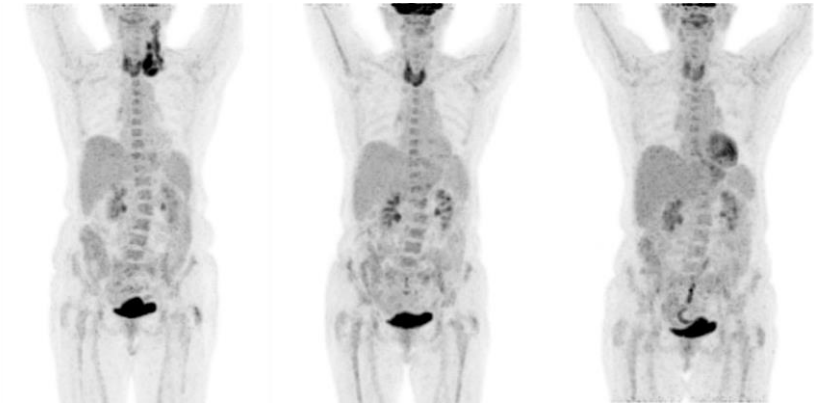
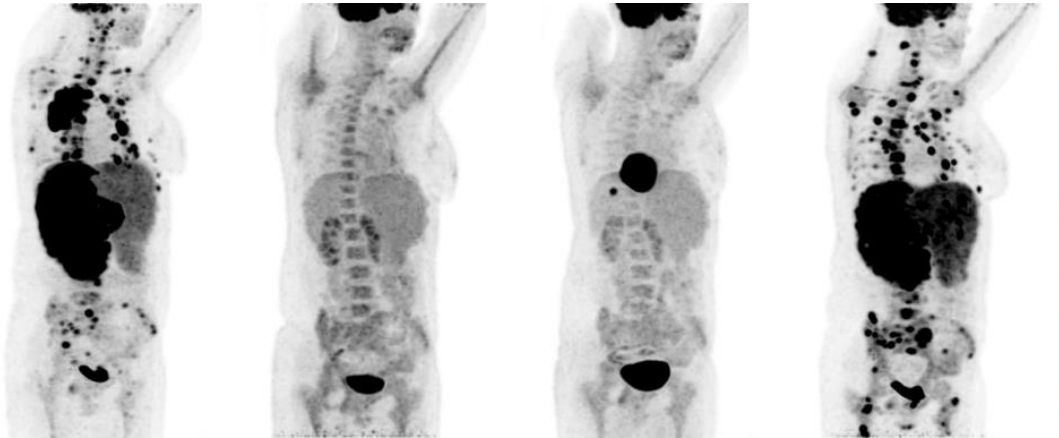
Tumoros léziók kiértékelése–képi paraméterek

- SUV alapú paraméterek: SUV-max, SUV-peak
- Térfogat alapú paraméterek: MTV
- Kombinált paraméterek: TLG (gócok SUV mean-je és térfogata)
- **Texturális paraméterek:** Az egyes voxelek egymáshoz viszonyított helyzetét különböző matematikai algoritmusok segítségével lehet leírni, az érintett területeknek változó lehet a heterogenitása akár egy betegen belül is, (biopszia sokszor csak egy helyről történik)

$$SUV_{bw} = \frac{\text{tissue concetration} \left(\frac{MBq}{ml} \right)}{ID(MBq)/Bw(g)}$$

$$SUV_{LBM} = \frac{\text{tissue concetration} \left(\frac{MBq}{ml} \right)}{ID(MBq)/LBM}$$

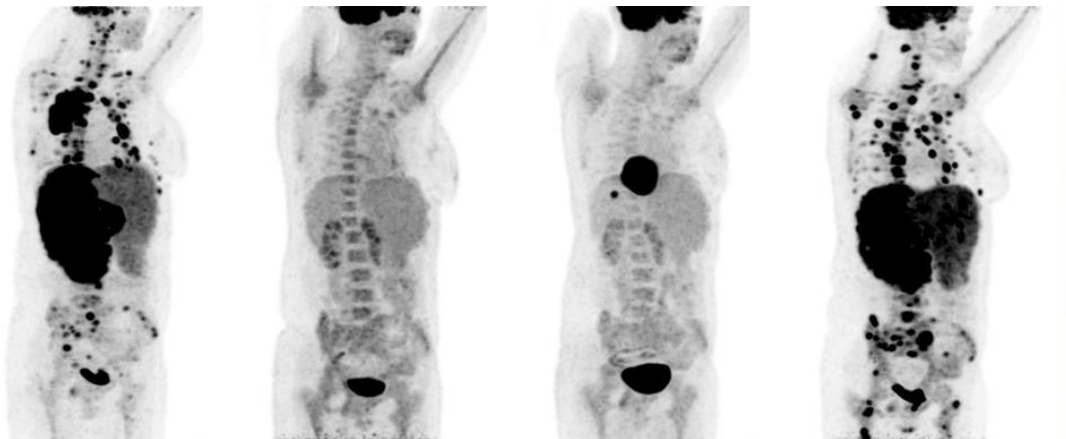
$$SUV_{BSA} = \frac{\text{tissue concetration} \left(\frac{MBq}{ml} \right)}{ID(MBq)/BSA(m^2)}$$



Gyakran használt képi paraméterek

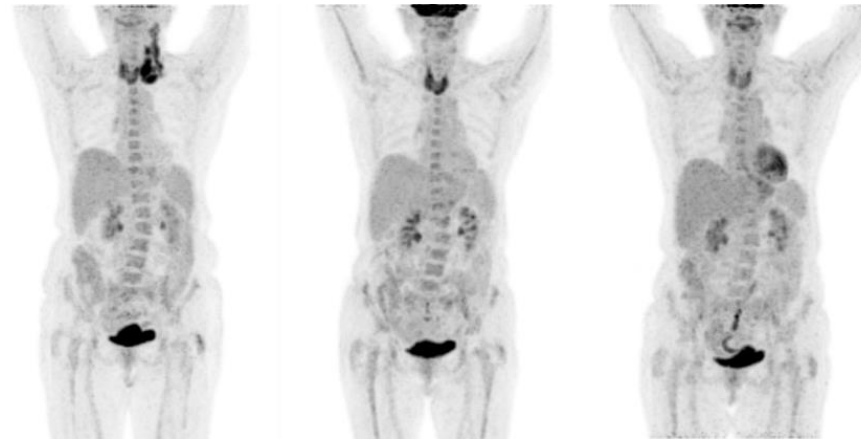
SUV-max:

- Indolens és dolens lymphomák elkülönítésére alkalmas (benignus-malignus elkülönítése egyes esetekben)
- Korrelál a tumor proliferációs rátájával (KI-67)
- Kevésbé alkalmas rutin kezelés előtti OS, PFS becslésre
- Az egyes műszerek és környezeti faktorok befolyásolják



MTV:

- prognosztikai értékét már bizonyították limfómában, valamint más daganattípusokban is
- magas MTV érték rossz prognózist jelent
- baseline paraméterek interim eredményekkel vagy klinikai prognosztikai (IPI, R-IPI, FLIPI) markerekkel való kombinálása hasznos lehet, pl.: MTV kombinálása PET2-vel prognosztikus (PETAL)



Lymphomák – STAGING

- Staging – prognózis becslésre is alkalmas
- Fontos, hogy terápia elkezdése előtt megtörténjen
- Hodgkin-kórban és agresszív non-Hodgkin lymphomákban FDG-PET szenzitivitása és specificitása kimagasló
- Ann-Arbor stage: nodális és extranodális manifesztációk meghatározása
- A diffúz csontvelői érintettség kimutására nem a legjobb, lokalizált, gócos esetben magas PPV
- Upstage (csontok) és downstage (lép) is előfordul
- Kevésbé alkalmas egyes lymphoma típusokban, pl.: CLL, SLL, Lymphoplasmocytic lymphoma...) – más radiofarmakonok!
- Lép (13 cm, FDG!), csontvelő (negatív PET – Hodgkinban nem kell, DLBCL-ben a klinikumtól függően)
- Bulky (X jelölés nem kell)– CT-n lemérni a legnagyobb léziót – 6-10 cm...

PET diagnosztika-FDG

Az FDG nem tumorspecifikus tracer
Egyes malignómák nem halmozzák
FDG-avid tumorokban halmozása korrelál a
grádussal
PDI/PDL1 expresszió?

Álpozitív, álnegatív eredmények elkerülése érdekében:

Kemoterápia: legalább 4 hét

Műtét után: legalább 6 hét

Sugárterápia: legalább 3 hónap

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Recommendations

for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin

lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi:

10.1200/JCO.2013.54.8800. PMID: 25113753; PMCID: PMC4979083.

Excíziós biopszia szükséges a diagnózishoz! Biopszia helye?

STAGING (A,B csak Hodgkin-ban)

A terápiás válasz monitorizálásához – fontos a baseline vizsgálat

Reziduális szövet differenciálása radio-, ill. kemoterápia után.

Table 2. Revised Staging System for Primary Nodal Lymphomas

Stage	Involvement	Extranodal (E) Status
Limited		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
II bulky*	II as above with "bulky" disease	Not applicable
Advanced		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable

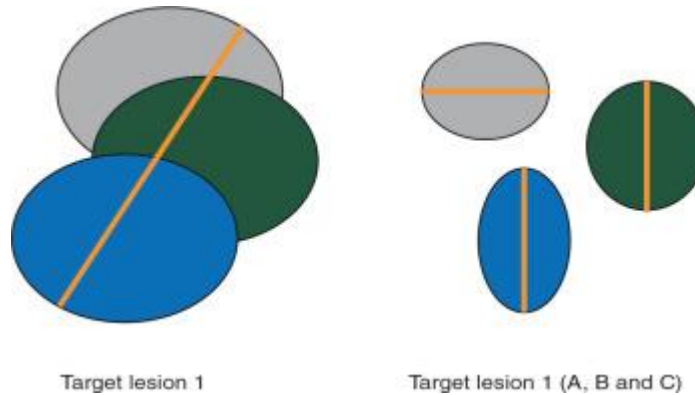
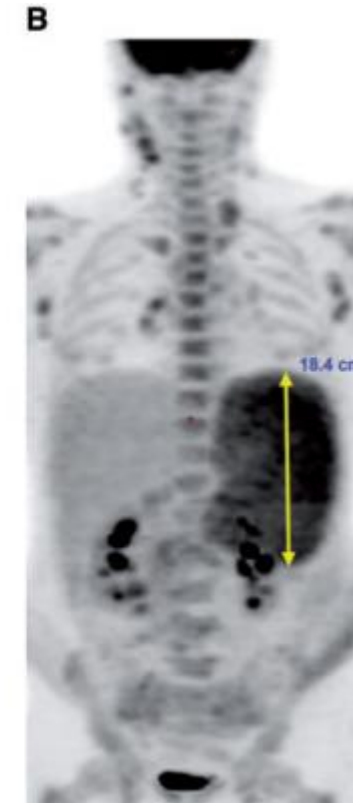
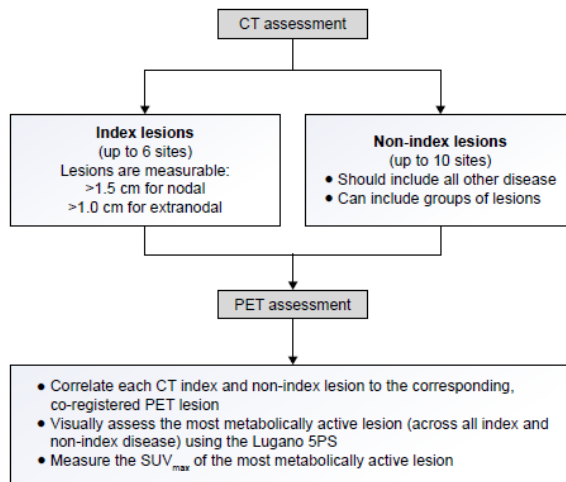
NOTE. Extent of disease is determined by positron emission tomography-computed tomography for avid lymphomas and computed tomography for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer's ring, and spleen are considered nodal tissue.

*Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.



Mérések

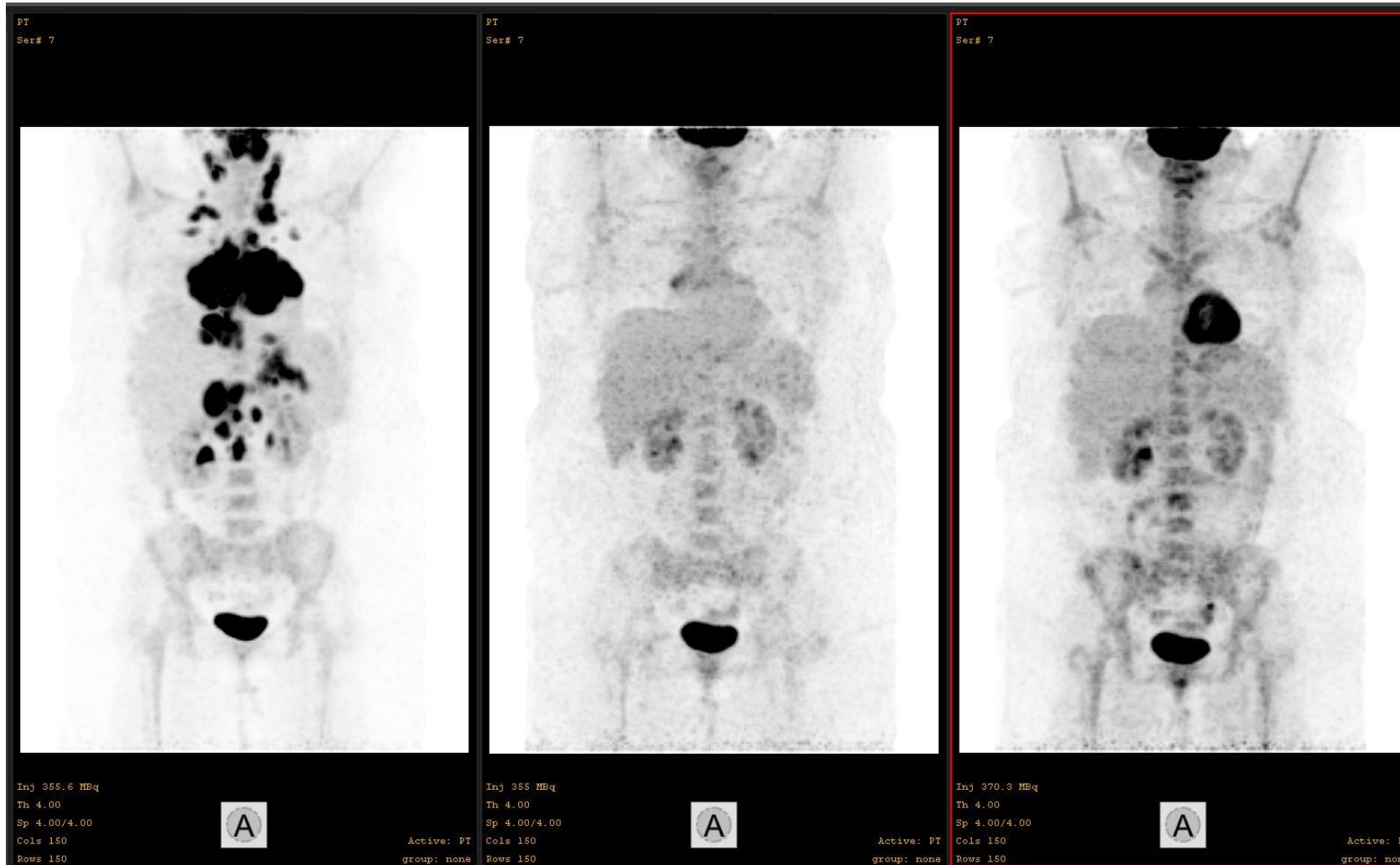
- Lép
- Széteső léziók mérete
- Lugano CT alapú értékelésnél
2 átmérő szorzatának
használata



International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017)
Lugano 2014 criteria for assessing FDG-PET/CT in lymphoma: an operational approach for clinical trials

Primér, interim és terápia utáni MIP felvétel - regressio

High-grade diffus nagy B-sejtes lymphoma, 27 éves nő

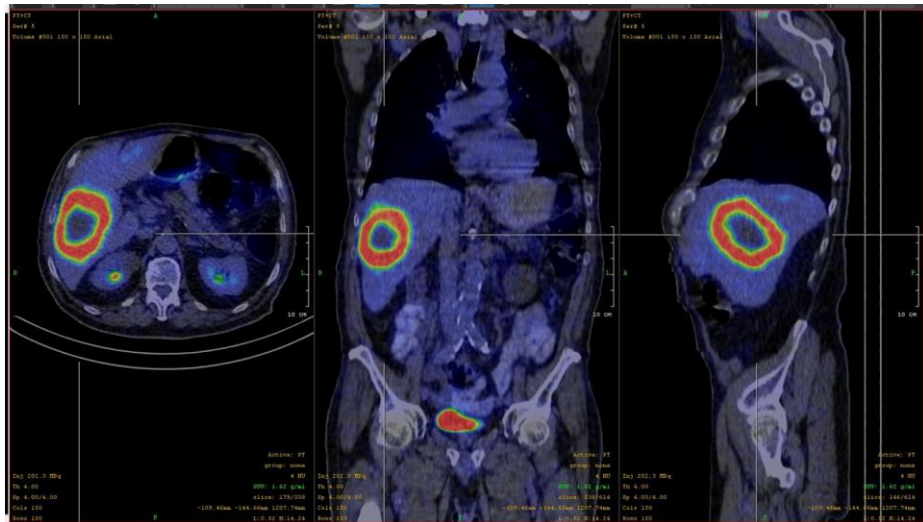
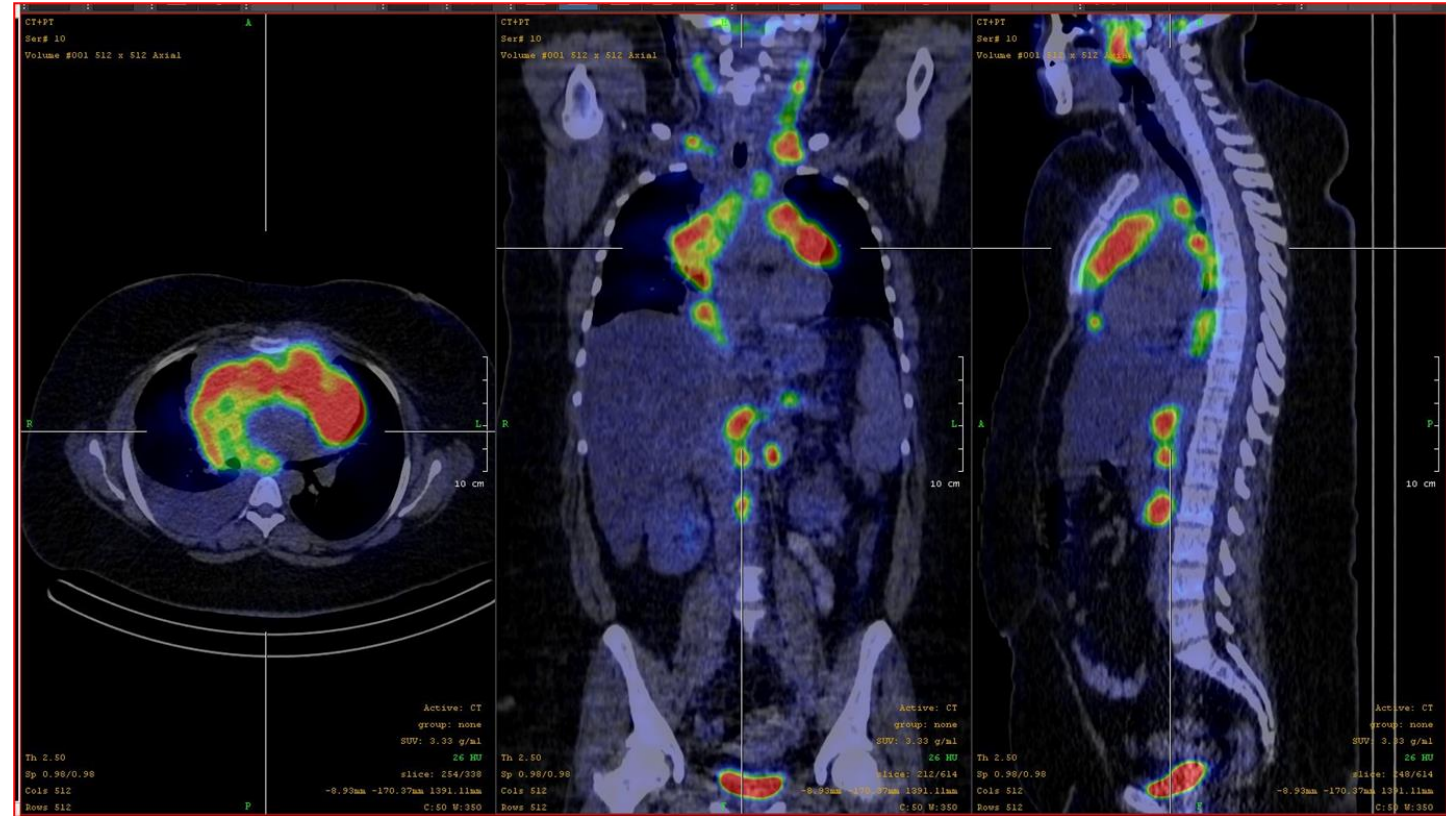


A biopsia optimális helyének meghatározása

Multiplex laesio esetén

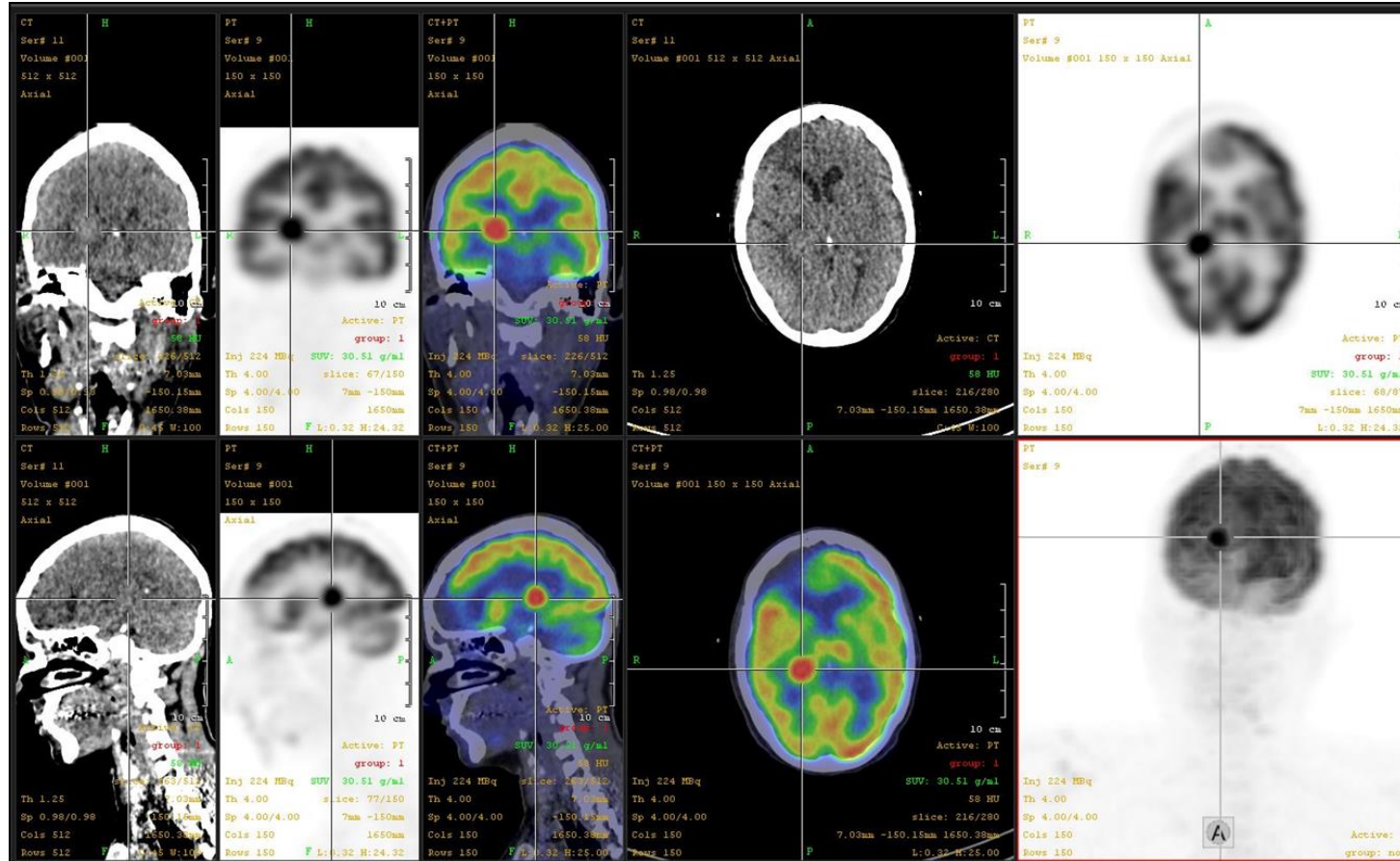
Nagy heterogén laesio esetén

Malignus transzformáció?



DLBCL agyi érintettség

Centroparietalis góc, frontális műtéti beavatkozás, 45 éves nő – Agyi érintettség gyanúja
MR az elsődleges, FDG PET hasznos lehet egyes esetekben



A terápiás válasz követése

Elemzés: A kiindulási és követéses vizsgálatok összehasonlítása vizuális értékeléssel vagy olyan paraméterekkel, mint az SUVmax, MTV stb...

-Kemoterápia, sugárkezelés, egyéb kezelések hatásainak mérése

Előnyök:

-Időben megszakíthatók a hatástalan terapiák
-Elkerülhető a túlkezelés csökkenthető a késői mellékhatások (pl. kardiotoxicitás, másodlagos malignitások)

CAVE: terápia közelsége!

kemoterápia után 4 hét

műtét után 6 hét

radioterápia után 3 hónap



Metabolic Response Criteria

Céljuk, hogy vezessék a terápiás válasz megítélését a klinikai vizsgálatok/gyakorlat

Lugano (2014) – lymphoma – Deauville score!, vagy myeloma

SUVmax, FDG aviditás (Deauville score jelzése), máj SUVmax lemerése, MTV?

RECIL (2017, Response Evaluation Criteria in Lymphoma) – klinikai vizsgálatokban célzott terápiák esetén, max 3 target, csak a legnagyobb átmérőt kell mérni – morfológia)

(PET Evaluation Response Criteria In Solid Tumours PERCIST, 2009 (SUL peak + liver background SUL mean x 1,5) – egyéb rendszerek! (IPERCIST: WAIT AND SEE, 4-8 hét múlva új vizsgálat unconfirmed and confirmed PMD)

RECIST 1.1. – Morfológia (max 5 target, átmérők összege(SLD), kezelés előtt 4 héttel (MR, CT), CR, PR (SLD 30%-ot csökken), SD, PD (20%-os növekedés, új) iRECIST: átmeneti progresszió (iUPD) kiszűrése a cél (4-8 héttel az első iUPD után igazolni kell más képalkotóval))



Lugano classification (2014): Deauville score (interim és restaging vizsgálatokhoz)

Score	F-18-FDG felvétel
Score 1	Nincs felvétel
Score 2	\leq Mediastinum aktivitása
Score 3	$>$ Mediastinum \leq máj bárhol
Score 4	Mérsékelten $>$ máj bárhol
Score 5	Kifejezetten* $>$ máj bárhol és/vagy új góc

*Góc SUV_{max} legalább $2x >$ máj bárhol



Lugano – interim, end of treatment

- FDG-PET/CT: az inaktív és metabolikusan aktív góccok elkülönítésére
- DS 1-3 CMR
- DS 4-5, csökkenő értékekkel: PMR (Partial metabolic response), változatlan értékekkel: NMR (No metabolic response) – end of treatment esetén reziduális betegség a csökkenő érték is!!!
- Új focus vagy DS 4-5 és emelkedő érték: PD (Progressive disease)
- PPV 60-80%, NPV: 94-100%
- Salvage treatment előtt biopszia megfontolandó

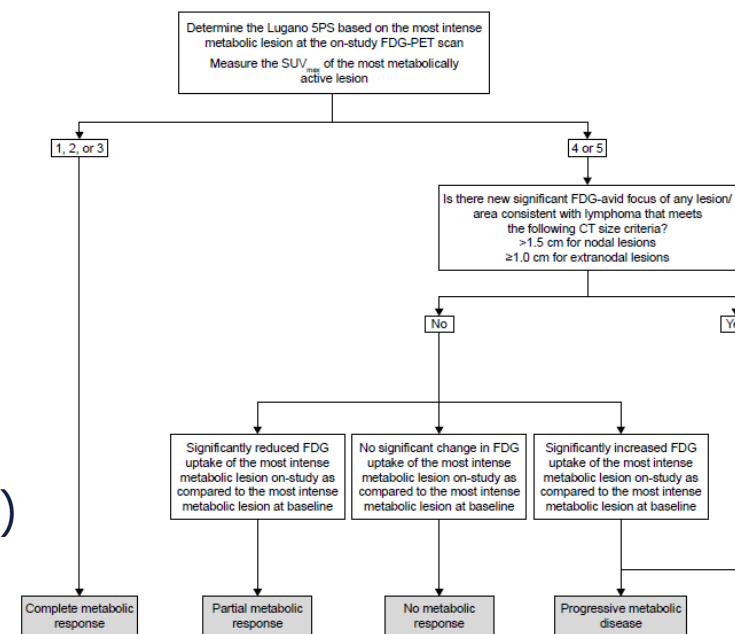


Figure 2 On-study PET response workflow.
Abbreviations: PET, positron emission tomography; SPS, 5-point scale; FDG, [¹⁸F] fluorodeoxyglucose; SUV_{max}, maximum standardized uptake value; CT, computed tomography.

Lugano metabolikus változás vs. morfológia

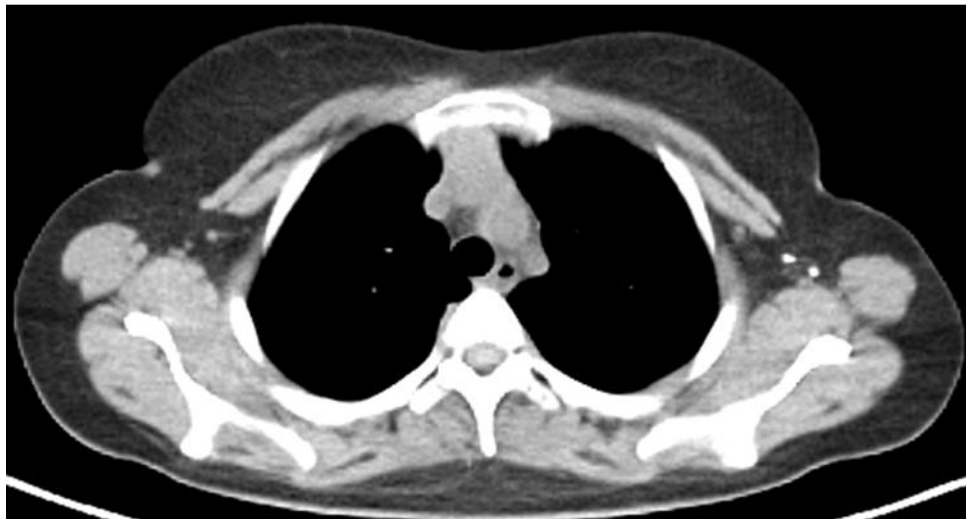
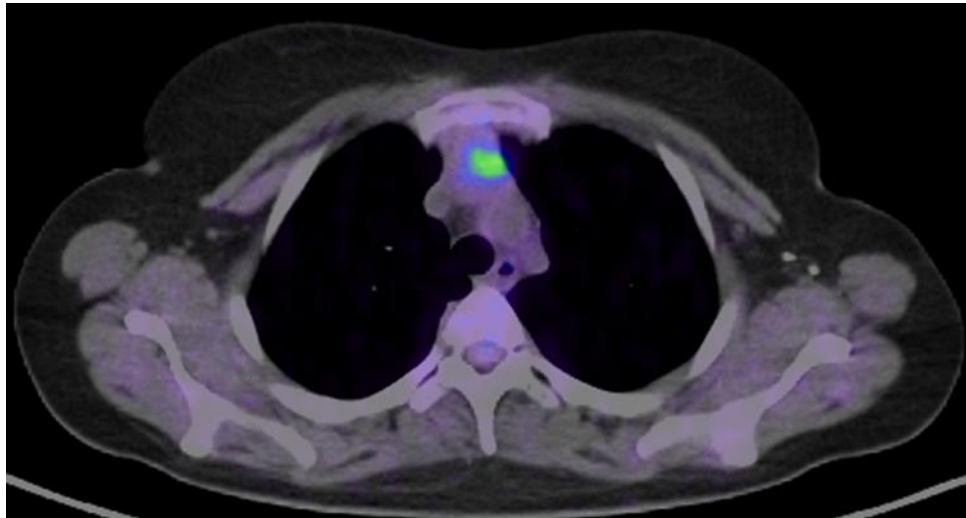
- LUGANO – a metabolikus aktivitásban való változás a lényeg
- Ha a PET-pozitív (Deauville 4-5) a CT-méret segíthet a progresszió/stabilitás eldöntésében.
- Ha csak CT van (PET nélkül) méretváltozás (PPD) alapján értékeljük a választ

Table 4. Comparison between RECIST 1.1, Lugano lymphoma classification, and RECIL 2017

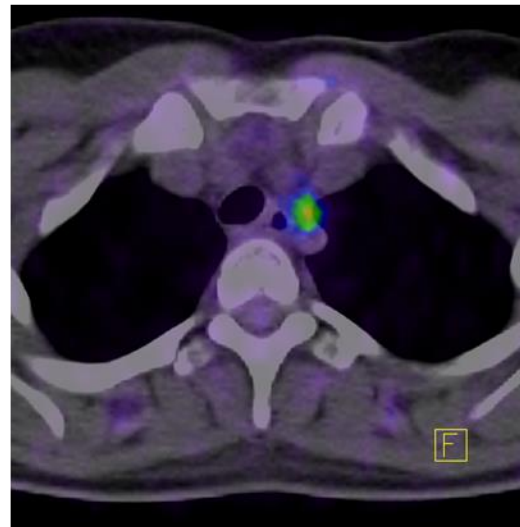
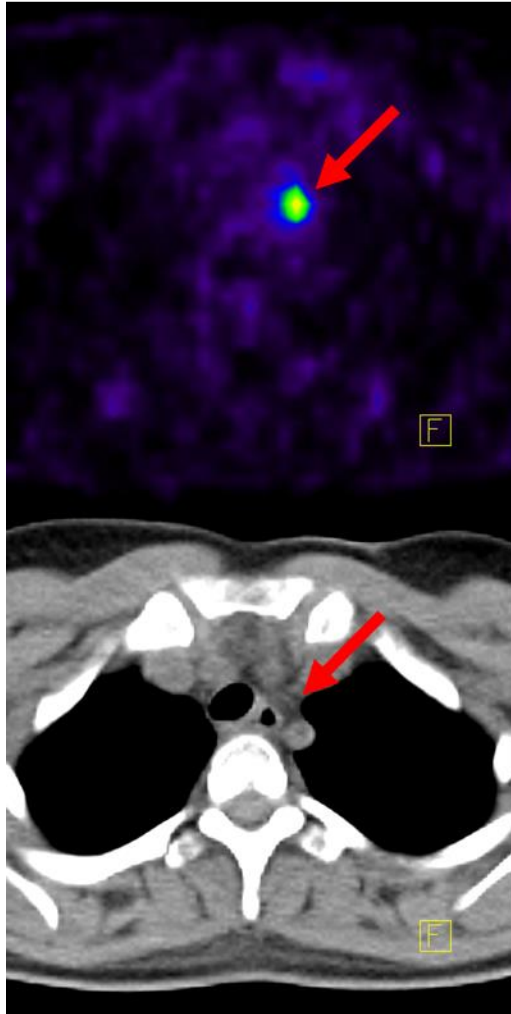
	RECIST 1.1	Lugano	RECIL 2017
Number of target lesions	Up to 5	Up to 6	Up to 3
Measurement method	Uni-dimensional: long diameter of non-nodal lesions, short diameter of lymph nodes	Bi-dimensional: perpendicular diameters	Uni-dimensional: long diameter of any target lesion
Incorporates PET results to describe CR	May be considered to confirm CR and/or to declare PD based on detecting new lesions	Yes	Yes
Minor response	No	No	Yes, reduction in sum of long diameters between $\geq 10\%$ and $< 30\%$
Stable disease	-29% to $+20\%$	-50% to $+50\%$	decrease $< 10\%$ to increase $\leq 20\%$
PD	Increase in sum of diameters by 20%	Increase in the sum of products of perpendicular diameters by $> 50\%$, or any single lesion by $> 50\%$	Increase in sum of the longest diameters by 20%. For relapse from CR, at least one lesion should measure 2 cm in the long axis with or without PET activity

CR, complete response; PD, progression of disease; PET, positron emission tomography.

Pozitív reziduális terime

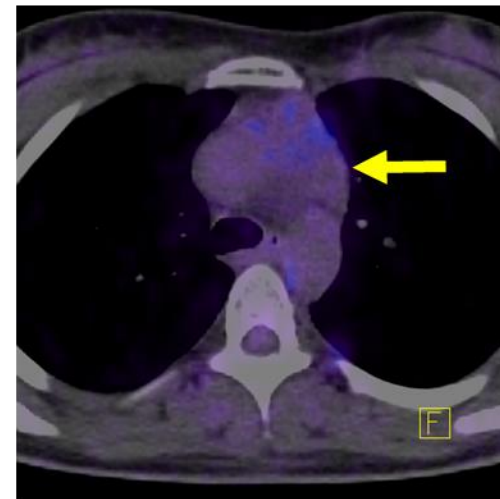
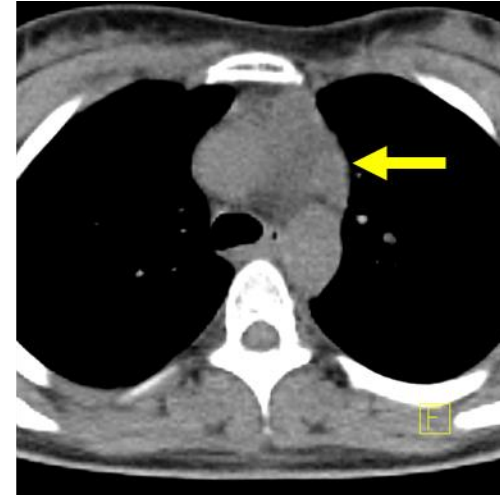


PET vs. PET/CT

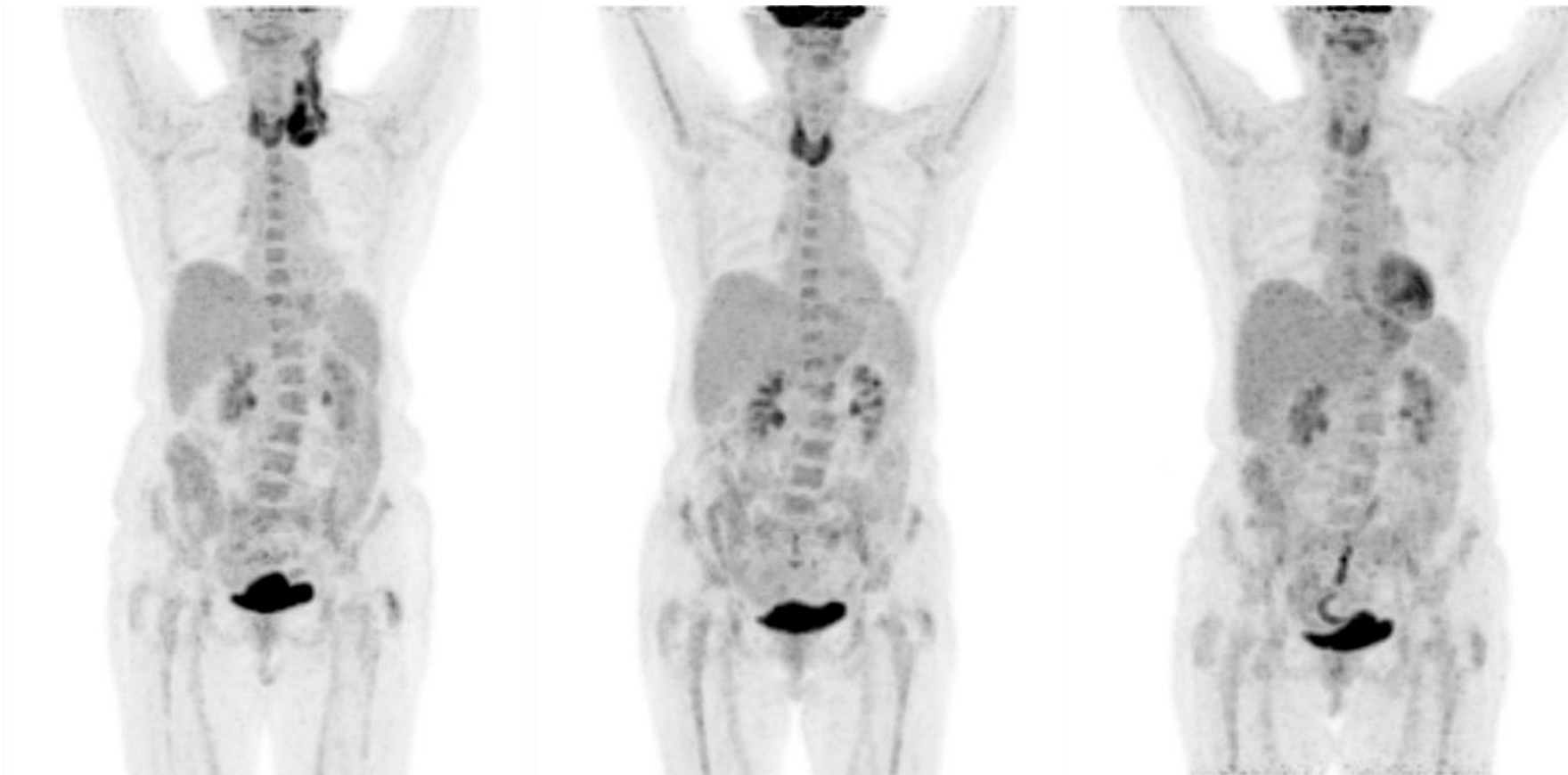


**Mediastinalis,
residuális hegszövet
(Hodgkin-kór)**

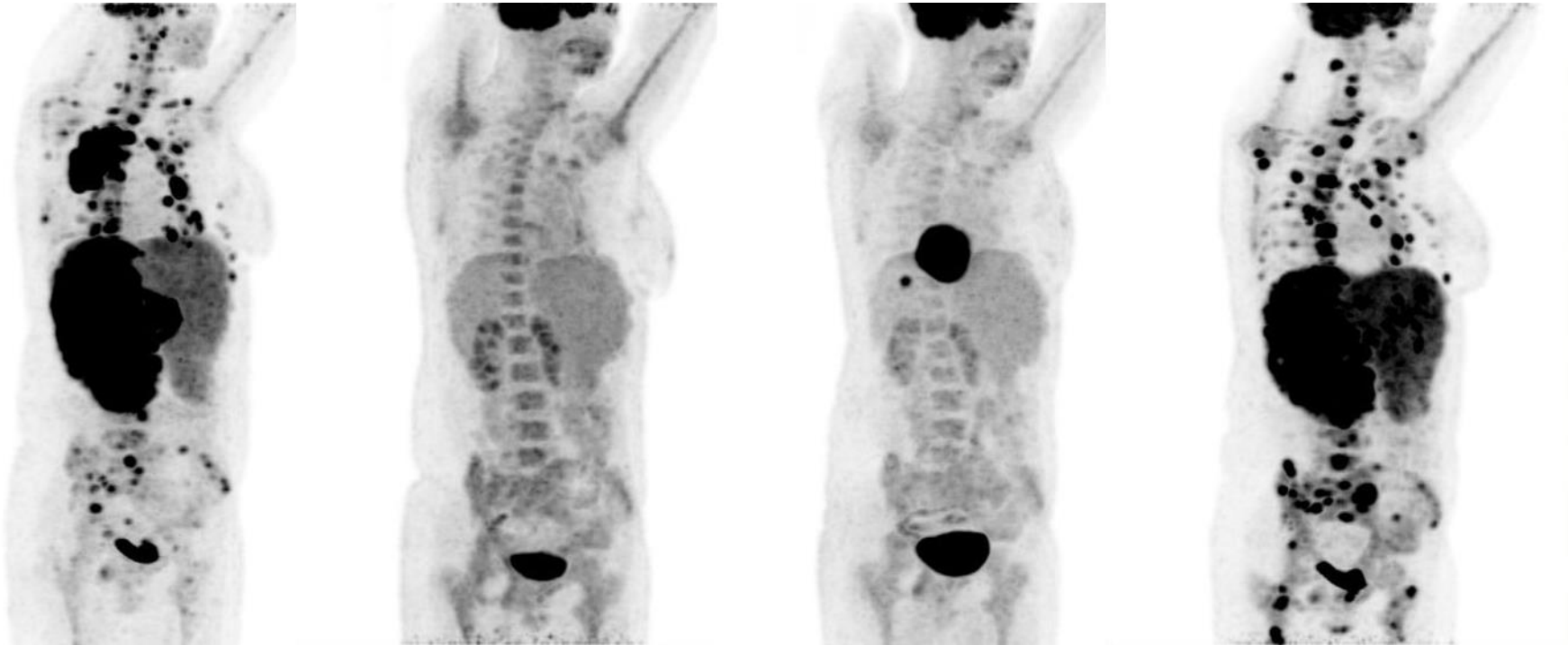
**Aktivált barnazsír
a mediastinumban**



Alacsony MTV, CMR

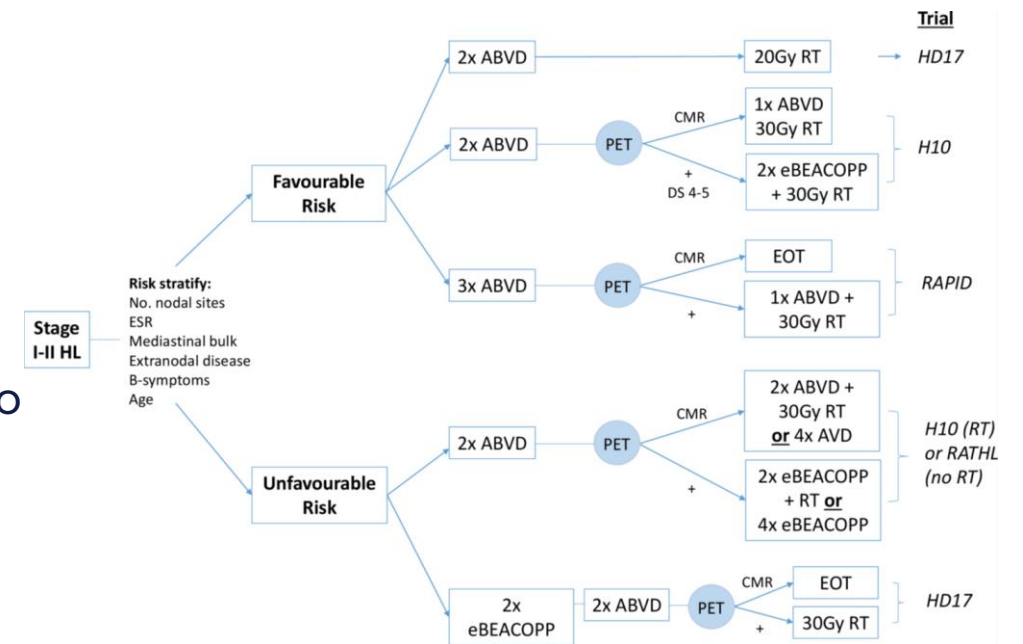


Magas MTV, interim DS 3., majd progresszió



Lymphomák – terápiás válasz

- Terápiás válasz felmérése – alkalmas
- Az FDG-avid lymphomák esetén már 2 ciklus után képes lehet elkülöníteni a jól és rosszul reagáló betegeket (a CT-nél hamarabb)
- Restaging – alkalmas
- A staging-el azonos módon
- Kiújulás gyanúja – alkalmas (megerősítés-kizárás)
- Betegkövetés – klinikumtól függ, egyéni döntés
- Nincs bizonyíték a rendszeres vizsgálatok hasznáról remissio



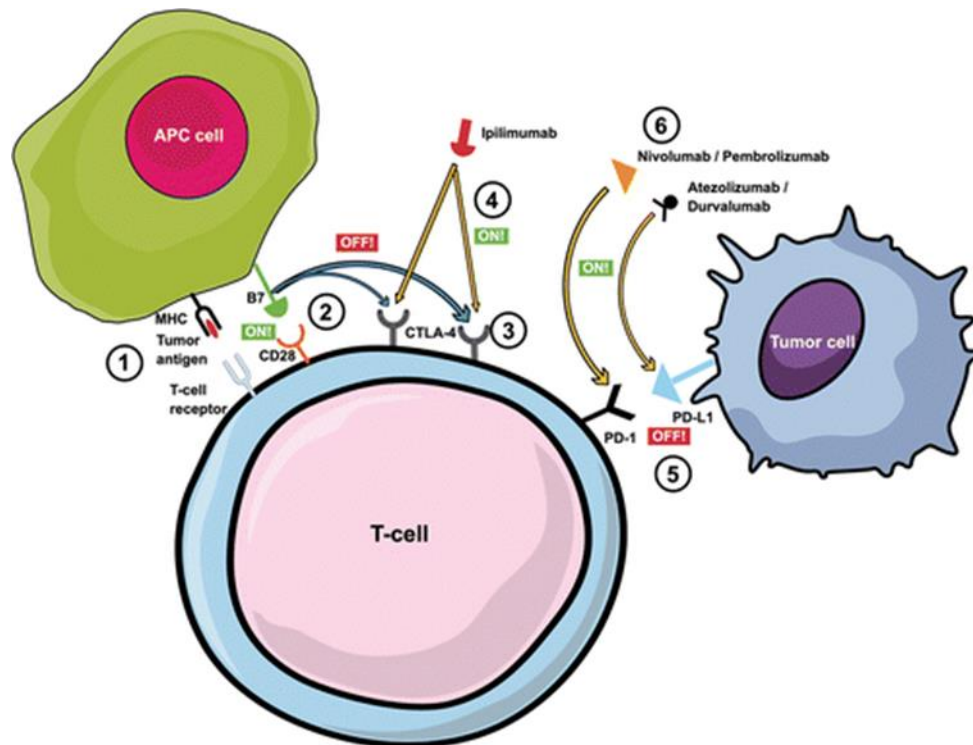
Myeloma multiplex

- Low dose WB CT: cost effective és megbízható csontérintettség megállapítására
- WB MRI: még pontosabb a csontérintettség megítélésében (diffúz plazma sejt infiltráció esetén a legpontosabb)
- FDG- PET/CT: **terápia monitorozásban és prognózis becslésben a legjobb – extramedulláris érintettség megítélésében**
- Jó prognosztikus faktor:
 - ha nincs FDG avid lézió a kezelés előtt
 - PET negativitás elérése kemoterápia után
 - ASCT utáni negativitás jó jel
- Minimal reziduális betegség megállapítása csak FDG PET-el megbízható, WB-MRI-vel nem

Lucia Zanoni et al. Overview and recent advances in PET/CT imaging in lymphoma and multiple myeloma. European Journal of Radiology 141 (2021) 109793.



Immun checkpoint inhibitors (ICI) – FDG



A tumorsejtek és a tumort infiltráló effektor T sejtek GLUT 1 expressziója is jelentős

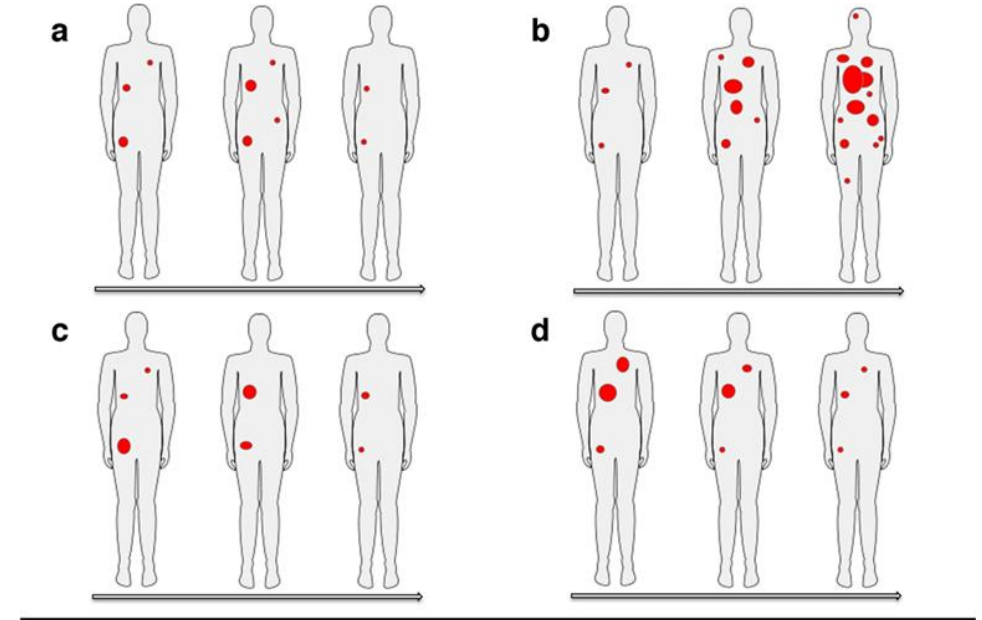
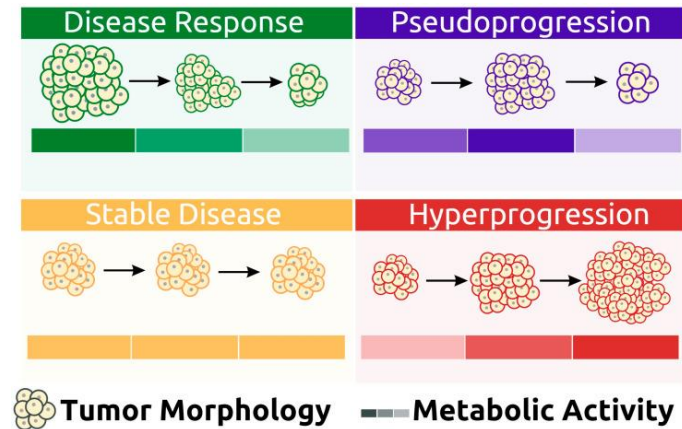
Pseudoprogression; hyperprogression; dissociated response; durable response

Pszeudoprogesszió

Egyéb onkológiai szereknél nem jellemző

Kezdetben a tumor méret és új lézió is megjelenhet

Lymphomákban is előfordul



Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [18F]FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0
FDG-PET/CT in the Monitoring of Lymphoma Immunotherapy Response: Current Status and Future Prospects. Akram Al-Ibraheem, Cancers (Basel). 2023 Feb 7;15(4):1063. doi: 10.3390/cancers15041063

Metabolic Response Criteria – Immunotherapy

Céljuk, hogy vezessék a terápiás válasz megítélését a klinikai vizsgálatok/gyakorlat

LUGANO, RECIL

LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) – speciális válaszértékelési rendszer, amely AZ immunterápiát kapó lymphoma-betegek esetében alkalmazható

PET-negatív (Deauville 1-3) – mindkét rendszer (LUGANO, RECIL) CR-nek tekinti.

LYRIC vs. Lugano – Fő különbségek

Új kategória – LYRIC – "indeterminate response" (IR) kategória

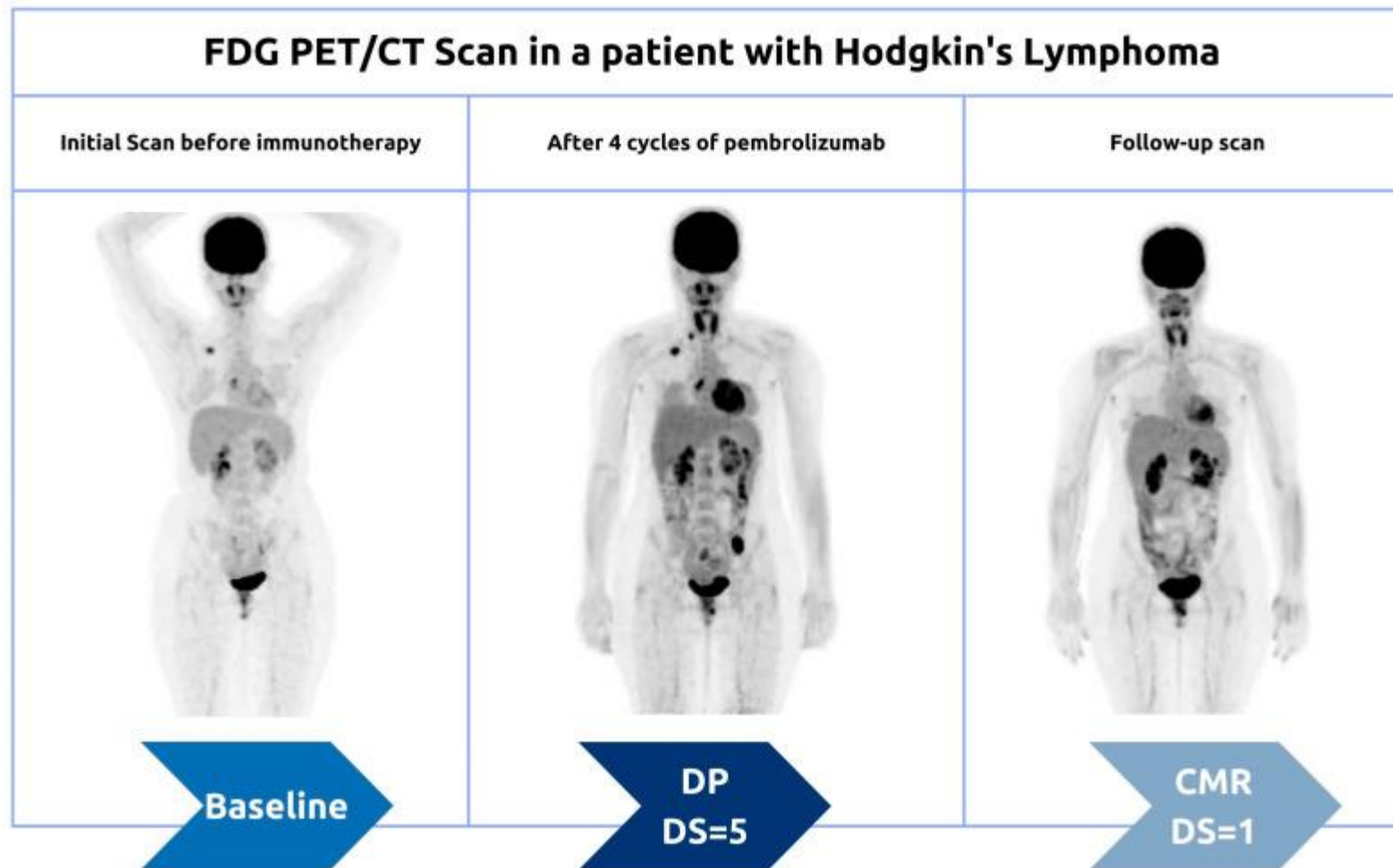
rövid távú (4-12 hét) kontrollvizsgálatot javasol

Új léziók megjelenése → nem automatikus progresszió

Ha a tumor nő, de nincs klinikai romlás, előbb meg kell ismételni a képalkotást, hogy kizárható legyen az álprogresszió

Ha 12 hét után a tumor tovább nő vagy új léziók maradnak fenn PD kimondható

Progresszió?

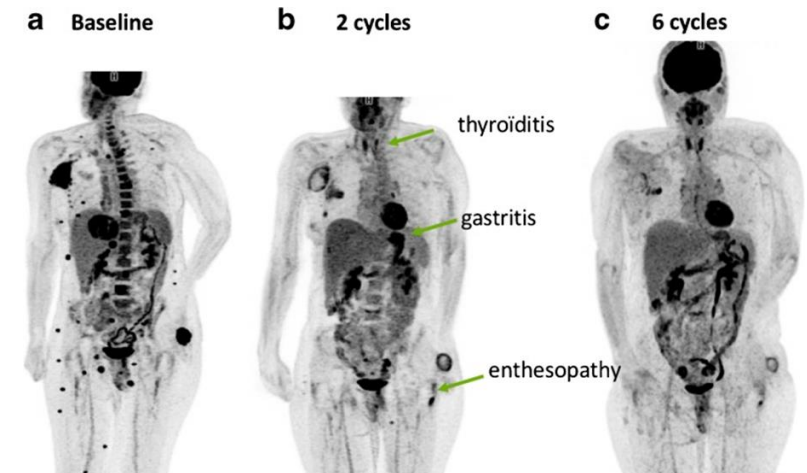
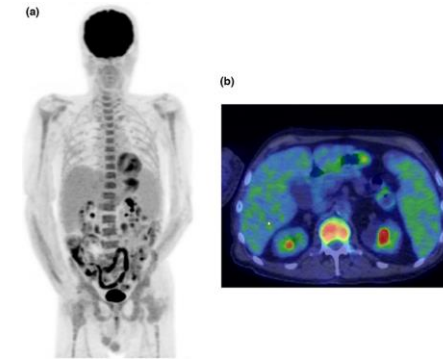
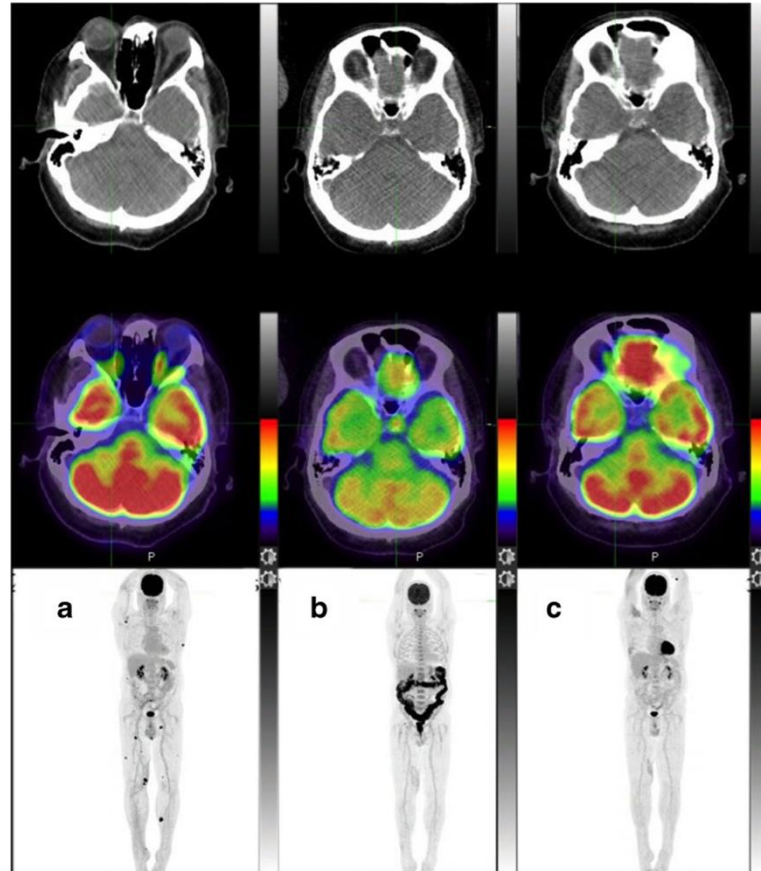


FDG-PET/CT in the Monitoring of Lymphoma Immunotherapy Response: Current Status and Future Prospects. Akram Al-Ibraheem, Cancers (Basel). 2023 Feb 7;15(4):1063. doi: 10.3390/cancers15041063



Immune-related adverse effects vs. Immun reactivity

- iRAE:
- Korai stádiumban felismerhető FDG-PET/CT vizsgálattal
- Meg is előzheti a klinikai diagnózist!
- Pl.: Colitis, pancreatitis, pneumonitis!



1. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy : Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Jan;46(1):238-250. doi: 10.1007/s00259-018-4171-4. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30291373; PMCID: PMC6267687.
2. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy : Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Jan;46(1):238-250. doi: 10.1007/s00259-018-4171-4. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30291373; PMCID: PMC6267687.
3. J Med Imag Rad Onc, Volume: 66, Issue: 4, Pages: 483-494, First published: 22 February 2022, DOI: (10.1111/1754-9485.13390)



PET radiofarmakonok az onkológiában

- Glükóz-transzport
- Aminosav-szintézis
- Zsírsv anyagcsere
- Vérátfolyás
- Tumor-hypoxia
- DNS-szintézis analóg
- Kemokin receptor
- Enzim ligandum
- Pajzsmirigy-funkció
- Receptor expresszió
- PDL1-PET, Granzyme-B PET, Stb.

^{18}F -FDG

*^{11}C -metionin, ^{18}F -FET,
 ^{18}F -DOPA*

^{11}C -acetat, ^{18}F -cholin

^{15}O -víz

^{18}F -mizonidazole

^{18}F -FLT

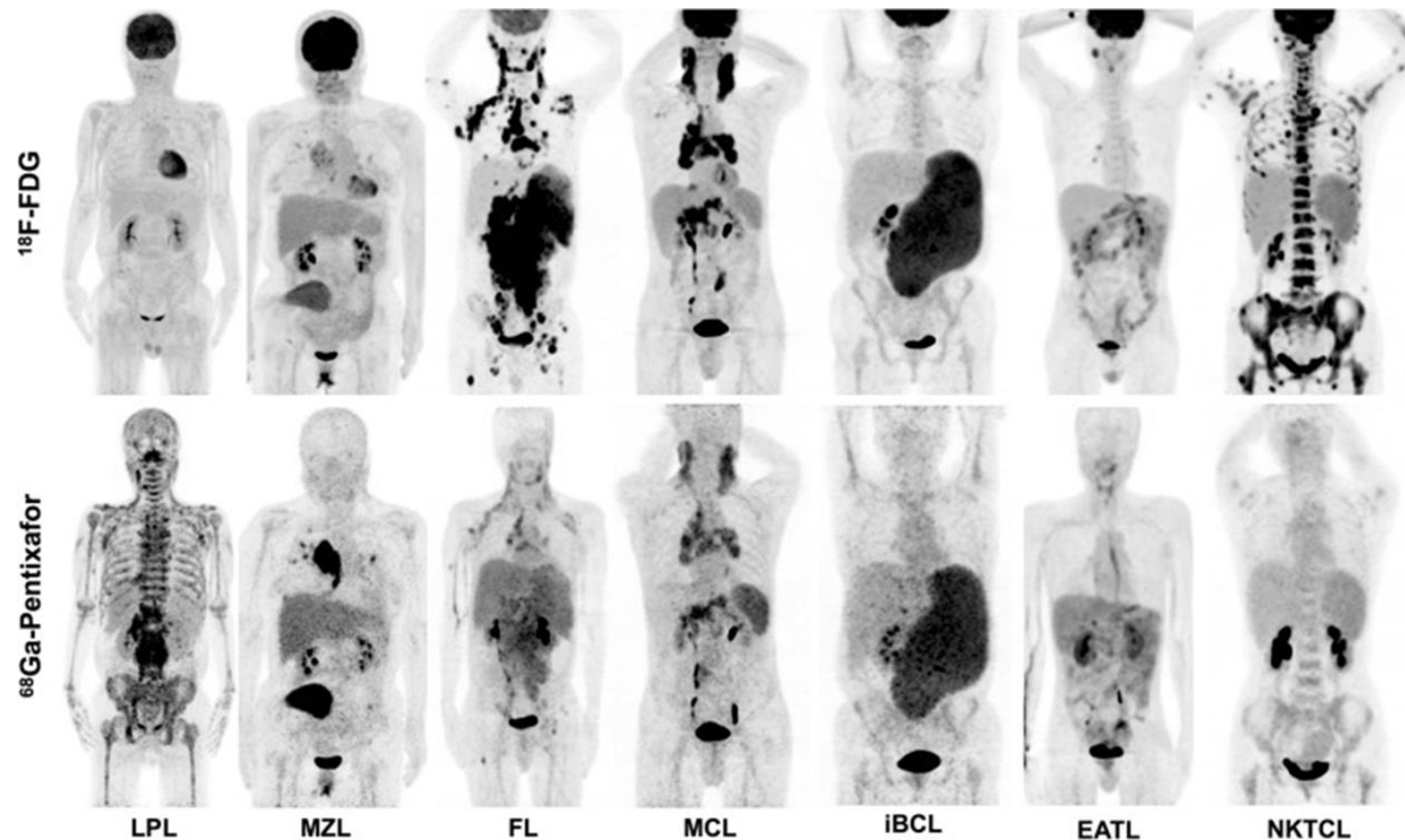
^{68}Ga -Pentaxifor

^{68}Ga -FAPI, ^{18}F -
PSMA

^{124}I

^{68}Ga -DOTATE, ^{64}Cu ?

FDG vs. 68Ga-Pentaxifor



Qingqing Pan et al. Preliminary evidence of imaging of chemokine receptor-4-targeted PET/CT with [^{68}Ga]pentixafor in non-Hodgkin lymphoma: comparison to [^{18}F]FDG. EJNMMI Research (2020) 10:89 <https://doi.org/10.1186/s13550-020-00681-7>.



Elérhető molekuláris markerek lymphomákban

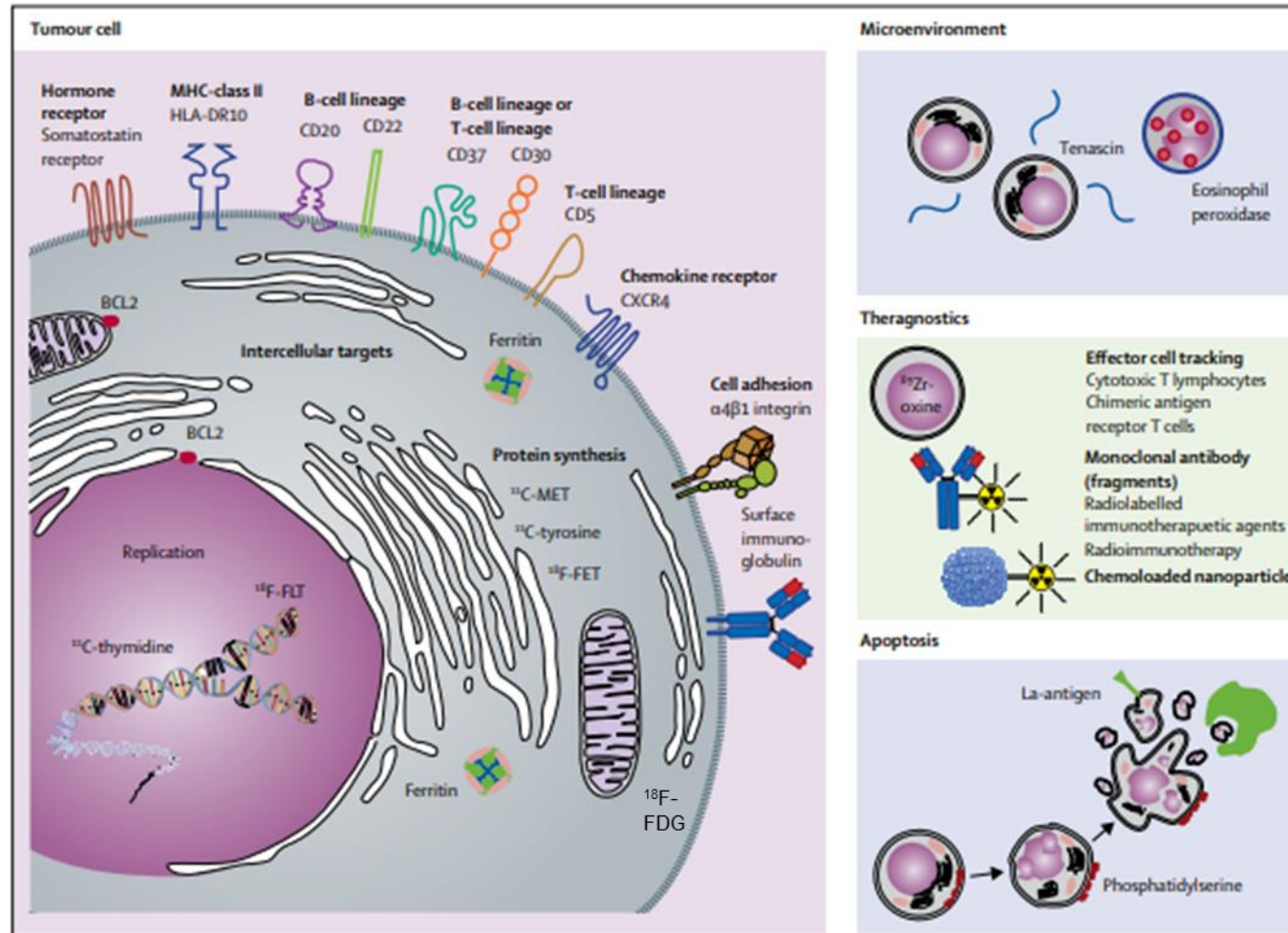


Figure 4: Potential target groups with examples for molecular imaging applications in lymphoma
¹¹C-MET=¹¹C-methionine. ¹⁸F-FET=¹⁸F-fluoroethyltyrosine. ¹⁸F-FLT=¹⁸F-fluorothymidine.

Kahle, X. U. et al. Molecular imaging in lymphoma beyond ¹⁸F-FDG-PET: understanding the biology and its implications for diagnostics and therapy. www.thelancet.com/haematology Vol 7 June 2020



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

Köszönöm a figyelmet!

Pécs, 2025. február 27.