

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

**Ústav radiologických metod**

Jindřich Brož

**Diagnostika neuroendokrinních nádorů pomocí nukleární  
medicíny**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: Ing. Petr Vybíral, DiS

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 19. dubna 2024

Jindřich Brož

Děkuji Ing. Bc. Petrovi Vybíralovi, DiS za cenné rady, připomínky a celkovou pomoc při realizování mé bakalářské práce. Dále bych chtěl poděkovat svým blízkým za podporu a trpělivost.

## ANOTACE

<b>Typ závěrečné práce:</b>	Bakalářská práce
<b>Téma práce:</b>	Nukleární neuroendokrinologie
<b>Název práce:</b>	Využití nukleární medicíny při diagnostice neuroendokrinních nádorů
<b>Datum zadání:</b>	2023-11-30
<b>Datum odevzdání:</b>	2024-04-19
<b>Vysoká škola:</b>	Univerzita Palackého v Olomouci
<b>Fakulta:</b>	Fakulta zdravotnických věd
<b>Ústav:</b>	Ústav radiologických metod
<b>Autor práce:</b>	Jindřich Brož
<b>Vedoucí práce:</b>	Ing. Bc. Petr Vybíral, DiS
<b>Oponent práce:</b>	Ing. Bc. Jiří Horalík, DiS

**Abstrakt v ČJ:** Tato bakalářská práce se zabývá diagnostikou neuroendokrinních nádorů v nukleární medicíně. Věnuje se jejich klasifikaci a možnému výskytu napříč orgány. Hlavní část bakalářské práce se věnuje konkrétně zobrazovacím metodám nukleární medicíny, jež se využívají k diagnostice neuroendokrinních nádorů. Přesněji využití  $^{18}\text{F}$  - FDG,  $^{68}\text{Ga}$  – DOTA – peptidů na PET/CT, poté  $^{111}\text{In}$  – pentetreotide a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – Tektrotyd na SPECT/CT. Poté se věnuje využití  $^{123}\text{I}$  – MIBG pro diagnostiku NEN produkujících katecholaminy. Zaměřuje se na indikační kritéria, přípravu pacienta, postup vyšetření a radiační zátěž vzniklou daným vyšetřením. Následně se věnuje zhodnocení výsledků a možnost využití k PRRT.

**Abstrakt v AJ:**

This bachelor thesis deals with the diagnosis of neuroendocrine tumors in nuclear medicine. It focuses on their classification and occurrence across several number of organs. The main part of the bachelor thesis is specifically devoted to nuclear medicine imaging methods used to diagnose neuroendocrine tumors. In particular the use of  $^{18}\text{F}$ - FDG,  $^{68}\text{Ga}$ - DOTA - peptides on PET/CT, then  $^{111}\text{In}$  - pentetretotide and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - Tektrotyde on SPECT/CT. It then discusses the use of  $^{123}\text{I}$  – MIBG for diagnosis of catecholamine-producing NEN. It focuses on the indication criteria, patient preparation, examination procedure, and radiation burden caused by the examination. Subsequently, it also evaluates the results of the examination and the possibility of using it for PRRT.

**Klíčová slova v ČJ:**

Diagnostika NEN, nukleární medicína, neuroendokrinní nádory,  $^{68}\text{Ga}$  - DOTA - peptidy,  $^{18}\text{F}$  - FDG,  $^{111}\text{In}$  - pentetretotide,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - Tektrotyde,  $^{123}\text{I}$  - MIBG

**Klíčová slova v AJ:**

Diagnosis of NEN, nuclear medicine, neuroendocrine tumors,  $^{68}\text{Ga}$  - DOTA - peptides,  $^{18}\text{F}$  - FDG,  $^{111}\text{In}$  - pentetretotide,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - Tektrotyde,  $^{123}\text{I}$  - MIBG

**Rozsah:**

50 stran

# Obsah

Obsah.....	6
Úvod.....	7
Popis rešeršní činnosti.....	9
1. Nukleární medicína.....	10
1.1. Radionuklidy a radioaktivní přeměny.....	10
1.2. Radiofarmaka.....	13
1.3. Zobrazovací metody.....	14
1.3.1. Scintigrafie.....	15
1.3.2. Planární scintigrafie.....	16
1.3.3. SPECT.....	16
1.3.4. PET.....	17
2. Neuroendokrinní nádory.....	18
2.1. Neuroendokrinní nádory podle lokalizace.....	19
2.1.1. NEN plic.....	19
2.1.2. NEN GIT.....	20
3. Diagnostika NEN.....	24
3.1. SSTR zobrazování.....	24
3.2. Radiofarmaka využívaná k diagnostice NEN.....	25
3.2.1. PET/CT.....	25
3.2.2. SPECT/CT.....	25
3.3. Detekce NEN na PET/CT.....	26
3.3.1. $^{18}\text{F}$ – FDG.....	26
3.3.2. $^{68}\text{Ga}$ značné analogy somatostatinu.....	29
3.4. Detekce NEN na SPECT/CT.....	33
3.4.1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC.....	33
3.4.2. $^{111}\text{In}$ – pentetrotide.....	36
3.4.3. $^{123}\text{I}$ MIBG.....	39
4. Závěr.....	42
Referenční seznam zdrojů.....	44
Seznam zkratek.....	48
Seznam tabulek.....	50
Seznam obrázků.....	50

## Úvod

Neuroendokrinní neoplazie (NEN) jsou heterogenní skupinou nádorových onemocnění s původem v neuroendokrinních buňkách těla. Jejich různorodost se projevuje jak v rychlosti růstu, tak v epidemiologii (incidenci a věku pacientů). Jednotlivé typy se také liší v hormonální funkci, mohou být aktivní i pasivní. Z tohoto důvodu je jejich diagnostika značně komplikovaná. Mohou se vyskytovat v celé řadě orgánů. Mezi hlavní lokalizace NEN patří orgány GIT a plíce. (Sedláčková, Bajčiová et al., 2016)

Již od 80. let minulého století hraje nukleární medicína významnou roli v jejich diagnostice. Od té doby došlo k velkému rozvoji od kvality zobrazovacích přístrojů po výrobu konkrétních radiofarmak se specifickým využitím při vyhledávání NEN. Ty obvykle fungují na principu vazbových schopností specifických radiofarmak na somatostatinové receptory, jejichž koncentrace je u NEN zvýšená. Nukleární medicína nezastupuje pouze diagnostickou stránku medicínského procesu, ale také terapeutickou, kdy se léčebný zářič vychytává v nádoru a následně je schopný tyto buňky maligní buňky zničit. Toho lze využít v případech, kdy uložení nádoru znemožňuje operaci kvůli samotné rizikovosti, či jsou v inoperabilním stádiu z důvodu pozdního záchytu. (Pirasteh, Lovrec et al., 2021)

### **Pro tvorbu bakalářské práce byly položeny následující otázky:**

1. Jaké jsou základní principy technik v nukleární medicíně?
2. Co jsou to neuroendokrinní nádory, kde se vyskytují a jak se dělí?
3. Jaké jsou vyšetření nukleární medicíny pro diagnostice NEN, jak tato vyšetření probíhají a jakou radiační zátěž pro pacienta skýtají?

### **Na základě výše uvedených otázek byly stanoveny následující dílčí cíle:**

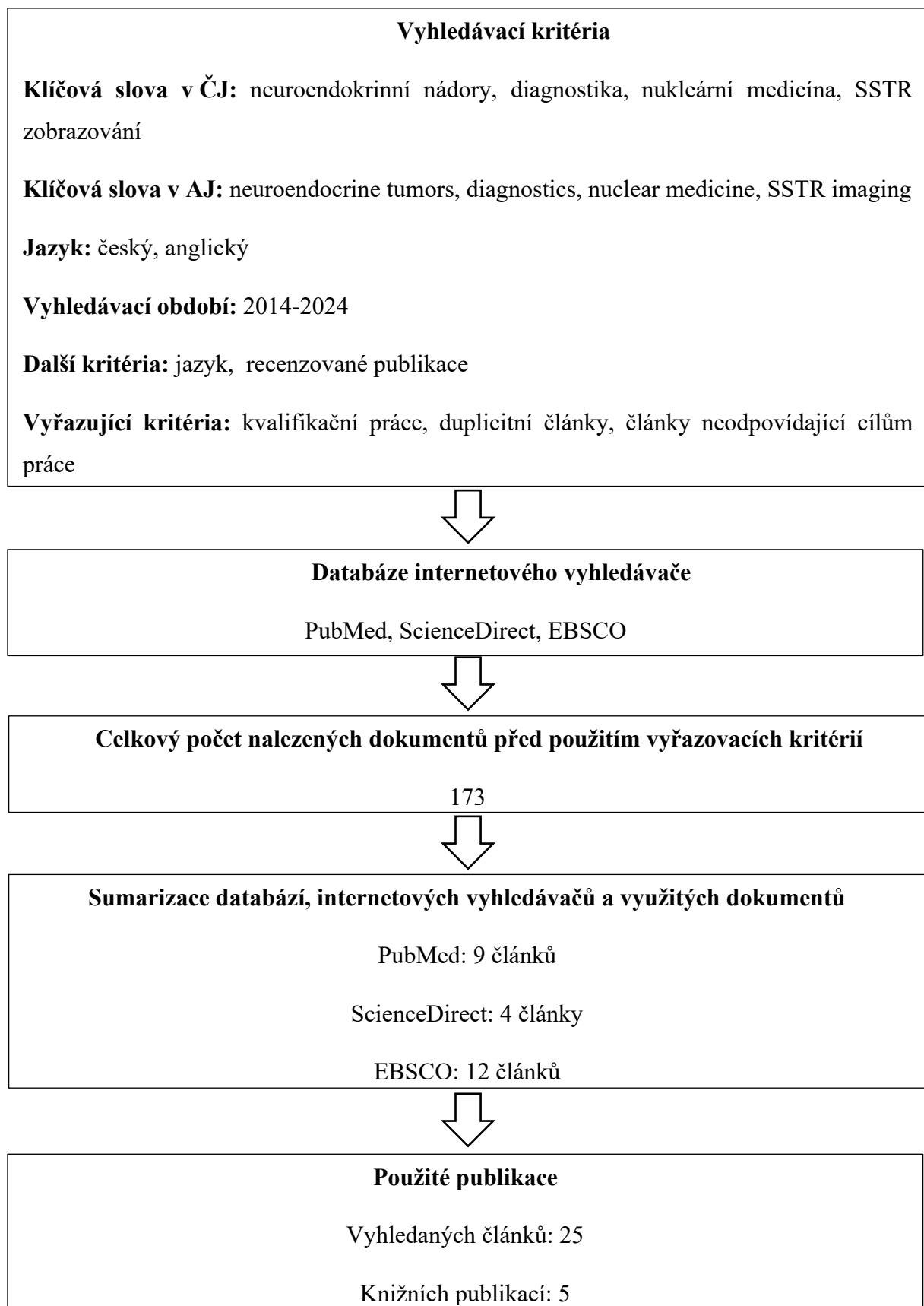
1. Sumarizovat dohledané poznatky o zobrazovacích metodách nukleární medicíny.
2. Shrnout získané informace o neuroendokrinních nádorech, popsat jejich klasifikaci a výskyt v organismu.
3. Sumarizovat základní vyšetření při diagnostice NEN v nukleární medicíně, popsat jejich průběh a předložit poznatky o radiační zátěži jednotlivých typů vyšetření.

**Jako vstupní literaturu pro tvorbu bakalářské práce byly použity následující tituly:**

1. Kupka, K., Kubinyi, J., & Šámal, M. (2015). *Nukleární medicína* (6. vydání (2. vydání v Nakladatelství P3K). P3K.
2. Koranda, P. (2014). *Nukleární medicína*. Univerzita Palackého v Olomouci.
3. Kubinyi, J., Sabol, J., & Vondrák, A. (2018). *Principy radiační ochrany v nukleární medicíně a dalších oblastech práce s otevřenými radioaktivními látkami*. Grada Publishing.
4. Pirasteh, A., Lovrec, P., & Bodei, L. (2021). Imaging of neuroendocrine tumors: A pictorial review of the clinical value of different imaging modalities. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders (Print)*, 22(3), 539–552.  
<https://doi.org/10.1007/s11154-021-09631-7>
5. Piciu, D. (2017). Nuclear endocrinology. In *Springer eBooks*.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-56582-8>



## Popis rešeršní činnosti



# 1. Nukleární medicína

Nukleární medicína je obor, zabývající se funkční diagnostikou a léčbou široké škály onemocnění pomocí otevřených radioaktivních zářičů ve formě radiofarmak. Lze ji využít v mnoha odvětvích, a to především v onkologii, kardiologii, endokrinologii a mnoha dalších. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

Diagnostické metody rozlišujeme na in vivo a in vitro. In vivo se zaměřují na pozorování záchytu radiofarmak přímo v těle pacienta. V tomto případě je radiofarmakum podáváno typicky buď intravenózní injekcí či inhalací. Na místě absorpce zářiče dochází k emisi částic (gama záření a záření vznikající při anihilaci pozitronů). Toto záření zachytáváme pomocí sady detektorů vně pacienta a získané signály převádíme do formy obrazu distribuce radiofarmaka. Fungují na stopovacím principu. Podstatou stopovacího principu je totožné biochemické chování stabilních látek i s na ně navázanými radioaktivními nuklidy. Toto nám umožňuje sledovat přirozené vychytávání daných molekul v jednotlivých tkáních a rozlišovat jejich fyziologickou či patologickou podstatu. Vyšetření in vitro je využíváno pro analýzu vzorků odebraných pacientovi. (Koranda et al., 2017) Typicky se jedná o radioimunoanalytické metody (RIA). Jedná se o vysoce citlivou metodu stanovení např. hladiny hormonů v krvi, přítomnosti drog, přítomnost povrchového antigenu hepatitidy B, či k přesnému stanovení nádorových markerů a hormonů (Lysitsyn, 2014). V dnešní době se ale tato vyšetření dělají v centrálních laboratořích, nikoli na klinikách nukleární medicíny. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

Nukleární medicína má výbornou schopnost zobrazit děje v organismu. Na druhou stranu zaostává při zobrazení anatomických detailů. Toto vedlo ke vzniku hybridních přístrojů využívajících výhody funkčních zobrazovacích metod v nukleární medicíně v kombinaci s anatomickou přesností klasických zobrazovacích metod, jako je výpočetní tomografie či magnetická rezonance. Díky této inovaci jsme získali o mnoho preciznější diagnostickou výpovědní hodnotu. Mezi tyto hybridní metody spadá například SPECT/CT, PET/CT, PET/MR. (Koranda, 2017)

## 1.1. Radionuklidy a radioaktivní přeměny

Zdrojem záření v nukleární medicíně jsou radiofarmaka neboli farmaka značená radionuklidy. Radionuklid je atom s nestabilním jádrem schopný samovolné přeměny. K této přeměně dochází při přechodu z vyšší energetické hladiny na nižší za emise energie ve formě

částic či záření. Existují čtyři základní přeměny, a to  $\alpha$ ,  $\beta$ , elektronový záchyt a  $\gamma$ . V nukleární medicíně se nejčastěji využívá přeměnu  $\beta^+$  a  $\gamma$ . (Kubinyi, 2018)

Přeměna  $\alpha$  je typická emisí jader helia složených z dvou protonů a dvou neutronů, tedy její náboj je rovný  $+2e$ . Jejich hmotnost a elektrický náboj má za následek silně omezenou prostupnost materiálem a s tím spojenou silnou ionizaci. Na zastavení alfa částic nám tedy postačí pouhý list papíru, tudíž nehrozí nebezpečí vnějšího poškození. Jediné riziko pramení z ingesce či inhalace takového zářiče. Historickým příkladem rizikového zdroje záření je například radon. (Eidy, 2024)

Přeměnu  $\beta$  dělíme na dva typy,  $\beta^+$  a  $\beta^-$ . Při  $\beta^-$  přeměně dochází k rozpadu neutronu na elektronové záření, proton a antineutrino. Energie elektronového záření je pro každý prvek procházející touto přeměnou charakteristická. Díky tomu můžeme jednoduše identifikovat zdroj záření po změření jeho energie.  $\beta^+$  je typické přeměnou protonu na neutron, pozitron a neutrino. Pozitrony (anti elektrony) jsou částice analogické elektronům, lišící se pouze v jejich náboji. Interakcí elektronu a pozitronu v tkáni dochází k anihilaci, jinak řečeno k jejich zaniknutí. Jejich klidová i kinetická energie ale nemůže zaniknout, tudíž se přemění na dva fotony letící v opačném směru o stejné energii, které můžeme zaznamenávat pomocí detektorů při vyšetření PET. K anihilaci ale nedochází přímo v místě vzniku. Pozitron urazí určitou vzdálenost v tkáni, než narazí na elektron. Tato vzdálenost se pohybuje obvykle kolem 0,5 - 2 mm v závislosti na energii uvolněného pozitronu. (Kubinyi, 2018)

Při  $\gamma$  přeměně přechází energeticky excitované jádro do stabilního stavu. Jejich energetický rozdíl je typicky vyrovnán emisí  $\gamma$  záření o dané energii. Při přeměnách může atom zaujmout stav jaderné izomerie na pomezí plně excitovaného a stabilního. Tuto situaci nazýváme metastabilní stav, při kterém je částice schopná setrvat v tomto stavu i po několik hodin. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

Elektronový záchyt je proces, kterým se přeměňuje proton. Jedná se o obdobný proces ku  $\beta^+$  přeměně. Proton z jádra v tomto případě interaguje s elektronem v obalu a vzniká neutron a neutrino. Prázdné místo uvolněné elektronem v obalu je zaplněno elektrony z vyšších energetických hladin za vyzáření charakteristického rentgenového záření. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

Každý radionuklid je specifický svým druhem přeměny, ale také svým poločasem rozpadu a aktivitou. Aktivita ( $A$ ) určuje počet samovolných jaderných přeměn za časovou jednotku. Jednotkou aktivity je becquerel (Bq). Poločas přeměny ( $T_{1/2}$ ) definuje dobu, za níž

dojde k přeměně poloviny atomů v látce. Nelze jej ovlivnit žádnými chemickými ani základními fyzikálními procesy. Radionuklidy jsou vyráběny třemi základními způsoby. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

První je výroba v jaderných reaktorech. V tomto případě jsou terčové materiály ozařovány proudem rychlých neutronů. Zde dochází buď k destabilizaci jader nebo štěpení těžkých částic (například  $^{235}\text{U}$ ) na lehčí částice (například  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{131}\text{I}$ ), které následně izolujeme.

Druhým způsobem je výroba v cyklotronech. Zde dochází k urychlení nabitých částic, které dopadají na terčík z vhodného materiálu. Následně jsou z něho tyto nově vzniklé radionuklidy uvolňovány pomocí chemických metod. Často jsou těmito způsoby vyráběny pozitronové zářiče (například  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  nebo  $^{18}\text{F}$ ). Takto vzniklé izotopy mají ale poměrně krátký poločas přeměny, tudíž se poslední dobou přiklání k možnosti tzv. lékařských cyklotronů přímo na pracovištích nukleární medicíny. To zaručuje čerstvost radionuklidu a minimální ztráty vlivem přirozeného rozpadu pomocí zkrácení času mezi produkcí a aplikací. Výjimkou je  $^{18}\text{F}$ , který s poločasem rozpadu 109 minut lze převážet i na delší vzdálenosti. (Kubinyi, 2018)

Poslední možností výroby je získávání radionuklidů z konkrétních generátorů. To je často prováděno přímo na klinikách nukleární medicíny. Tento radionuklidový generátor je složen z mateřského radionuklidu, ze kterého je postupně vyplavován dceřiný produkt. S uplynulou dobou provozu také klesá jeho výtěžnost, s čímž je potřeba dlouhodobě počítat. Nejčastějšími radionuklidy takto vyráběnými jsou  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  a  $^{81\text{m}}\text{Kr}$ . (Kubinyi, 2018)

Tabulka č. 1 *Výběr základních radionuklidů používaných v NM (Kubinyi, 2018)*

Radionuklidy	Poločas rozpadu	Druh přeměny	Hlavní využití	Výroba
<sup>18</sup> F	110 minut	$\beta^+$	Diagnostika	Cyklotron
<sup>68</sup> Ga	68 minut	$\beta^+$	Diagnostika	<sup>68</sup> Ge- <sup>68</sup> Ga generátor
<sup>57</sup> Co	272 dnů	EC	Bodový zdroj zaměřování v NM	Cyklotron
<sup>51</sup> Cr	27,7 dnů	EC	Diagnostika	Jaderný reaktor
<sup>67</sup> Ga	78 hodin	EC	Diagnostika	generátor
<sup>123</sup> I	13 hodin	EC	Diagnostika	Cyklotron
<sup>131</sup> I	8 dnů	$\beta^-$	Teranostika	Jaderný reaktor
<sup>111</sup> In	2,8 dne	EC	Diagnostika	Cyklotron
<sup>81m</sup> Kr	13,3 sekund	IP	Diagnostika	<sup>81</sup> Rb- <sup>81m</sup> Kr generátor
<sup>99</sup> Mo	67 hodin	$\beta^-$	Výroba <sup>99m</sup> Tc	Jaderný reaktor
<sup>153</sup> Sm	47 hodin	$\beta^-$	Terapie	Jaderný reaktor
<sup>89</sup> Sr	50,5 dne	$\beta^-$	Terapie	Radionuklidový generátor
<sup>99m</sup> Tc	6 hodin	IP	Diagnostika	Mo/Tc generátor
<sup>90</sup> Y	64 hodin	$\beta^-$	Terapie	Generátor
<sup>186</sup> Re	90,6 hodin	$\beta^-$	Terapie	Cyklotron

## 1.2. Radiofarmaka

Při zobrazování v nukleární medicíně se využívají radiofarmaka. Ta mají dvě základní složky: vazebnou, která umožňuje zapojování se radiofarmaka do biochemických procesů v těle, a signální, zastoupenou radionuklidem, díky níž jsme schopni zaznamenat její polohu a

množství v těle. Vyrábí se často přímo na pracovištích nukleární medicíny odborníkem v přípravě radiofarmak pomocí speciálních souprav. Následně testujeme aktivitu, kvalitu a čistotu vyrobeného léku. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

Aplikace je možná mnoha způsoby v závislosti na konkrétním radiofarmaku a vyšetření. Forma ovlivňuje druh transportu organismem a způsob vychytávání.

První možností je parenterální podání ve formě pravých roztoků, koloidních roztoků či ve formě suspenzí. (Koranda, 2017) Příkladem pravého roztoku je  $^{99m}\text{Tc}$  - technecistan vychytávající se folikulárními buňkami při vyšetření štítné žlázy. Koloidním roztokem je například  $^{99m}\text{Tc}$  - nanokoloid aplikovaný subkutánně, který je následně transportován pomocí lymfatického systému do sentinelových uzlin. Mezi suspenze spadají  $^{99m}\text{Tc}$  - makroagregáty albuminu, ty mají ideální velikost pro zaklínění v plicních kapilárách a následně je výborně zobrazují. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

Druhou možností je perorální podání farmaka. V dnešní době se využívá například  $^{131}\text{I}$  k teranostice štítné žlázy.

Dalším standartním typem podání je inhalace radiofarmaka. Typicky se jedná o inhalaci  $^{81m}\text{Kr}$  při scintigrafii plic.

Důležitá jednotka, kterou je potřeba znát u každého radiofarmaka, je biologický poločas ( $T_b$ ). Ta určuje dobu, za kterou klesne množství farmaka v organismu na polovinu pomocí metabolismu. Jednotka, která spojuje poločas přeměny a biologický poločas se nazývá efektivní poločas ( $T_{ef}$ ). Ten určuje dobu, za kterou klesne celková aktivita podaného radiofarmaka v organismu na polovinu. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

Až na značené protilátky téměř nevyvolávají alergické reakce a ani nemají žádné farmakodynamické účinky. Relativní kontraindikací je těhotenství či laktace z důvodu negativních efektů ionizujícího záření na plod nebo na kojence. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

### **1.3.Zobrazovací metody**

Diagnostika pomocí nukleární medicíny je založena na měření distribuce radiofarmaka v organismu. Vyzářené fotony či fotony vzniklé z anihilačních procesů  $\beta^+$  přeměn zaznamenáváme pomocí detektorů. V nukleární medicíně se využívají dva základní typy detekce, a těmi jsou gamakamera a PET skener. V dnešní době jsou nejčastěji konstruovány hybridní systémy kombinací funkčně diagnostického přístroje nukleární medicíny a morfologické zobrazovací modality, jako je například CT nebo MR.

### 1.3.1. Scintigrafie

Scintigrafii se dělí na planární a tomografickou scintigrafii (SPECT). Funguje na principu zaznamenání fotonů vzniklých při rozpadu radiofarmak uvnitř pacienta. Základní součástí zaznamenávající rozložení radiofarmaka v těle pacienta je gamakamera.

#### Gamakamera

Gamakamera, také známá jako Angerova kamera, je typicky složena ze 4 základních částí: kolimátor, scintilační krystal, fotonásobič a následně výpočetní elektronika.

Kolimátor má specifickou úlohu při propouštění fotonů jen z určitého úhlu a snížení šumu na pozadí. Je mnoho druhů kolimátorů lišící se konstrukcí. Rozlišujeme je na kolimátory s paralelními otvory, pinhole, divergentní, konvergentní a kolimátory typu fanbeam. Jejich výběr záleží na typu vyšetření. Kolimátory s paralelními otvory vytváří přímý obraz se stejnou velikostí jako zobrazený objekt, dělíme je také podle energie emitovaných fotonů zobrazovaného radionuklidu. Čím vyšší energie, tím tlustší musí být septa pro zabránění jejich penetrace fotonem. Typ pinhole je ideální pro zobrazení malých struktur, nevýhodou je nízká citlivost. Fanbeam kolimátory jsou kombinací paralelních a konvergentních kolimátorů umožňují vyšší citlivost systému, ale menší zorné pole než ty s čistě paralelními otvory. Tyto vlastnosti ho dělají ideální volbou při diagnostice mozku. (Yucel-Finn, Mckiddie et al., 2023)

Scintilační krystal má schopnost měnit dopadající fotony gama na viditelné světlo. Scintilační krystal má tloušťku přibližně 1 cm, velikostně odpovídá rozměrům detektoru a je vyroben z jodidu sodného aktivovaného thaliem. Musí být bezpečně uložen v detektoru za účelem zamezení mechanického poškození při manipulaci, a aby nedocházelo ke zhoršení kvality obrazu vlivem světla. Jeho účinnost je závislá na energii dopadajícího záření, nejvyšší účinnost je pro oblast mezi 60-100 keV. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

Funkcí fotonásobiče je zesilování signálu pro zvýšení citlivosti přístroje. V moderních gamakamerách se nachází až několik desítek fotonásobičů. Jedná se o vakuované součástky složené z fotokatody, soustavy dynod a anody. Fotokatoda přeměňuje dopadající fotony na fotoelektrony. Počet těchto elektronů je úměrný intenzitě scintilace v krystalu. Tyto elektrony se následně násobí pomocí dynod za vzniku sekundárních elektronů. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

Po průchodu dynodami vzniklé elektrony dopadají na anodu, kde jsou tyto signály zaznamenány. Ty jsou zesilovány pomocí zesilovače. Následně procházejí polohovým a sumačním obvodem, schopnými zpracovat signály do matice a použít pouze signály

v přednastavených oknech energií odpovídajících aplikovanému radiofarmaku. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

### 1.3.2. Planární scintigrafie

Planární scintigrafie má schopnost vytvořit 2D obraz rozložení radiofarmaka v těle. Jedná se o metodu analogickou k prostému snímku zobrazující sumaci zobrazených tkání. Nedokáže zobrazovat anatomické struktury, ale pouze specifický metabolismus daných tkání. Tyto tkáně se na sumačním obraze skládají a dochází k překrývání obrazů nad a pod vyšetřovanou oblastí. Planární scintigrafie se dále dělí na dynamickou a statickou. Typickým příkladem statické scintigrafie je zobrazení ledvin pomocí  $^{99m}\text{Tc}$  - DMSA pro posouzení relativní funkce ledvin. Dále je využívána při celotělové scintigrafii, např. při pátrání po možných kostních metastáz, vzniklých z celé škály onkologických onemocnění nebo u zánětů. Při tomto vyšetření zajíždí pacient postupně do přístroje po celé délce těla. Snímky se postupně skládají a vytvářejí finální obraz celotělového vychytávání. Gamakamera je obvykle dvouhlavá, což je výhodné pro paralelní nahrávání předozadního a zadopředního obrazu. Radiofarmaka lze též kombinovat při specifické zobrazovací metodě. Příkladem je ventilačně-perfuzní vyšetření plic pro diagnostiku tromboembolického onemocnění. Dynamická scintigrafie funguje na principu pořízení řady snímků v časovém sledu. Toto nám umožňuje zkoumat postupnou drenáž a vylučování radiofarmaka. Dynamická scintigrafie se využívá pro zobrazování ledvin  $^{99m}\text{Tc}$  - MAG3 či  $^{99m}\text{Tc}$  - DTPA a jejich schopnosti vylučování. Výsledkem tohoto vyšetření je křivka srovnání obou ledvin pro prokázání potencionální patologie. (Kupka, Kubinyi et al., 2015).

### 1.3.3. SPECT

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) neboli jednofotonová emisní tomografie je zobrazovací metodou nukleární medicíny složenou z dvou protilehlých detektorů, konstrukčně totožných s detektory planární scintigrafie, rotujících kolem pacienta. Dochází k nahrávání informací z mnoha úhlů. Tyto data jsou zaznamenány a poté rekonstruovány za vytvoření 3D obrazu a transverzálních řezů. Výhodou SPECT vyšetření je eliminace sumačních stavů, k nimž dochází při planární scintigrafii. Nevýhodou je vyšší šum a horší prostorová rozlišovací schopnost než u planární scintigrafie. SPECT je často kombinován s CT. Toho lze dosáhnout dvěma způsoby. První je fúze obrazů dvou oddělených vyšetření. Toto provází mnoho komplikací spojených s nutností matematických výpočtů pro správnou sumaci funkčního a anatomického záznamu. Výhodnějším provedením je hybridní přístroj, složený z obou systémů. CT rentgenka může být přímo propojena s detektory SPECT. To omezuje



jejich rychlost pohybu, což má za následek nízkou rozlišovací schopnost. Výhodou je, že často fungují v nízkodávkovém režimu, snižujícím radiační zátěž pacienta. CT systém může být také oddělen a fungovat autonomně. Ten má mnohem kvalitnější anatomickou zobrazovací schopnost a může při nastavení na nízkodávkový režim taktéž snížit radiační zátěž pacienta. (Koranda et al., 2017)

#### **1.3.4. PET**

PET skener je složen z prstence až několika tisíců detektorů, koincidenčního obvodu a výpočetní technologie. Detektory u PET přístrojů nejsou vyrobeny z NaI(Tl) na rozdíl od gamakamer z důvodu jejich nízké zastavovací schopnosti pro vysokoenergetické fotony. Nejlepší alternativou je v tomto případě Bismut germanát, který tyto nedostatky u PET kompenzuje. Fotony vzniklé anihilací dopadnou na obě strany prstence. Mohou dopadat z mnoha úhlů, takže zde nejsou užívány kolimátory. Informace o dopadu fotonů se pomocí detektorů zaznamená a přechází do koincidenčního obvodu, který má za úkol vyfiltrovat signály pouze na ty, k jejichž vzniku došlo souběžně v rámci koincidenčního okna. Koincidenční okno je interval, v němž se detekují dva opačně ležící zaznamenané signály, aby bylo zřejmé, že mají totožný původ. Tímto způsobem eliminujeme náhodné signály a zvyšujeme přesnost detekce. Na průsečíku těchto dvou zaznamenaných incidencí se nachází zdroj emitující dané záření. Po sběru všech zaznamenaných koincidencí je pomocí výpočetní technologie vytvořen obraz zdroje akumulovaného radiofarmaka. (Beneš, Jirák et al., 2022)

PET/CT je hybridní zobrazovací metodou kombinující funkční schopnosti PET a anatomické zobrazovací schopnosti CT. Tato metoda se rozšířila do takové míry, že samotné PET systémy se už nevyrábějí. Většina vyšetření je zaměřena na diagnostiku onkologických onemocnění a jejich staging. Využití se dále rozšiřuje i do dalších oborů. Mezi ně patří např. kardiologie pro zobrazení viability srdce, neurologie při diagnostice neurodegenerativních onemocnění (Alzheimer), imunologie při diagnostice zánětů a v endokrinologii pro diagnostiku endokrinních onemocnění. (Kupka, Kubinyi et al., 2015)

PET/MR je moderní hybridní zobrazovací metodou využívající kombinaci magnetické rezonance s pozitronovou emisní tomografií. Magnetická rezonance má výbornou zobrazovací schopnost pro měkké tkáně. Hlavní výhodou této hybridní zobrazovací metody je snížení radiační dávky z CT, přičemž současně zachová nebo dokonce zlepšuje získávání informací o nádorovém procesu. Využití nachází například při diagnostice nádorů hlavy a krku, rekta či pro PET/MR mamografii. (Ferda et al., 2015)

## 2. Neuroendokrinní nádory

Neuroendokrinní neoplazie (dále jen NEN) jsou vzácná nádorová onemocnění vznikající z neuroendokrinních buněk. Jsou typické produkcí mnoha druhů biologicky aktivních proteinů a polypeptidů v závislosti na buňce, ze které vznikly. Jejich incidence se pohybuje v evropské populaci kolem 3-4/100000/rok. Toto číslo je ale zavádějící z důvodu zvýšeného rizika podhlášení způsobené využíváním specifických diagnostických systémů. Výskyt není závislý na pohlaví. Medián věku pacientů s neuroendokrinními onemocněními je 60 let. Lokalizace, projevy či biologické chování těchto nádorů je velice různorodé, proto je důležité ke každému typu nádoru přistupovat individuálně. (Sedláčková, Bajčiová et al., 2016)

Hlavním rizikovým faktorem pro vznik neuroendokrinních nádorů je familiární výskyt, predispoziční genetické faktory (MEN 1 a 2, mutace p53, neurofibromatóza typu I, tuberózní skleróza – Bournevillova choroba, a m. Hippel-Lindau), dále vysoký BMI, diabetes mellitus a mezi potencionální rizikové faktory patří zvýšená konzumace alkoholu a kouření (Leoncini, Cariolo, La Vecchia et al., 2016)

Klasifikace NEN prošla v posledních letech mnoha proměnami s cílem sjednotit jejich rozdělení. Mezi nejvýznamnější patří klasifikace podle WHO roku 2022, určující grading a správnou diferenciaci jednotlivých typů NEN, která je zásadní pro správnou volbu léčebné metody. Dělíme je na dobře diferencované neuroendokrinní tumory (NETS), špatně diferencované neuroendokrinní karcinomy (NECs) a smíšené neuroendokrinní-non-neuroendokrinní nádory (MiNEN – dříve MANEC). NETs dělíme podle diferencovanosti (vyzrálosti) na typy G1 – typický karcinoid (TC), G2 – atypický karcinoid (AC) a G3. NECs dělíme na velkobuněčné (LCNEC – large-cell neuroendocrine carcinoma) a malobuněčné (SCNEC – small-cell neuroendocrine carcinoma). NECs jsou jako špatně diferencované už ze své definice zařazeny pod „high grade“ nádory. Ke stanovení stupně malignity nádoru se využívají tři základní parametry. Těmi jsou index Ki-67, mitotická aktivita (MC) a přítomnost nekróz v nádoru. Ki-67 je protein vyskytující se v jádře buněk během aktivních fází buněčného cyklu. Je vyjadřován v procentech, jejichž hodnota určuje poměr buněk produkující daný protein. Toto umožňuje určit proliferační aktivitu nádoru. Mitotická aktivita (MC) určující počet mitóz na jednotku plochy a přítomnost nekróz v nádoru. Pro určení rozsahu NEN onemocnění se využívá 8. verze TNM klasifikace hodnotící vlastnosti primárního nádoru, regionálních lymfatických uzlin a vzdálených metastáz vzniklých z primárního nádoru. TNM je dynamickým systémem, pravidelně aktualizovaným a specifickým pro různé typy NEN. (Rindi, G., Mete, O., Uccella, S. et al, 2022)

G1 a G2 nádory jsou typické dobrou diferencovaností. G1 mají <2 mitózy/2 mm<sup>2</sup> a Ki-67 <3 %. G2 mají 2-20 mitóz/2 mm<sup>2</sup> a Ki-67 3-20 %. G3 nádory se dělí na dobře diferencované NETs a špatně diferencované NECs s >20 mitóz/2 mm<sup>2</sup> a Ki-67 >20 %. Tento grading má přímou spojitost s pravděpodobností růstu a šíření tumoru. (Rindi, G., Mete, O., Uccella, S. et al, 2022)

Karcinoidový syndrom (CS) je souborem symptomů, způsobených neuroendokrinními nádory. Ty jsou typicky hormonálně aktivní a jejich výskyt má za následek vyplavení těchto hormonů. U pacienta to způsobuje například návaly horka (flush), průjemy a v další řadě karcinoidovou srdeční nemoc. Ta je typická fibrózním ztluštěním myokardu pravé poloviny srdce, což snižuje její funkčnost. Tyto příznaky mohou u pacienta koexistovat či se vyskytovat samostatně. Vznikají u metastatických postižení jater či u nádorů plic, ovarií nebo retroperitonea, jejichž společnou vlastností je schopnost vyplavování hormonů přímo do systémové cirkulace. CS se dělí na dva typy, a to na typický a atypický karcinoidový syndrom. Rozdíly jsou v příznacích, způsobených jinými produkovánými hormony u obou typů. Typický karcinoidový syndrom vzniká vlivem serotoninu, tachykininů, prostaglandinů a kallikreinu. Atypický CS vzniká vlivem 5-hydroxytryptofanu, bioaktivních peptidů a histaminu. Finálním stádiem CS je karcinoidová krize. Ta vzniká vyhrocením hormonálních syndromů až do život ohrožující míry. Karcinoidová krize může být vyvolána u pacienta s karcinoidovým syndromem invazivním zákrokem, čemuž je potřeba preventivně předcházet. Spouštěčem může být i pouhá extrakce zubu. (Sedláčková, Bajčiová et al., 2016)

## **2.1. Neuroendokrinní nádory podle lokalizace**

### **2.1.1. NEN plic**

NEN plic (LNEN) se vyskytují kdekoliv v plicní tkáni. Vychází z plicních neuroendokrinních buněk (PNB), které v prenatálním období k vývoji plic a postnatálně jako chemoreceptory se schopností produkce serotoninu. Dojde-li k hypoventilaci určité části plic s následnou místní hypoxií, tak na to PNB reagují uvolněním serotoninu. Ten způsobí vazokonstrikci postižené oblasti a přesměrování krve do lépe ventilovaných oblastí plic. (Nohuchi, Furukawa et al., 2020)

LNEN dělíme na TC, AC, SCNEC a LCNEC. NEN plic mají podle nejnovějších studií na svědomí až 20 % všech plicních neoplazmat. Většinou se jedná o SCNEC. Hlavním rizikovým faktorem pro vznik plicních SCNEC je kouření. S klesajícím počtem kuřáků je s tímto spojen i pokles incidence těchto nádorů. Dosud nebyl ale prokázán vliv kouření u

ostatních typů LNEN, jejichž incidence s postupem let stoupá, což je způsobeno stárnutím populace, zlepšením diagnostických metod a zvýšením povědomí o LNEN v medicínské komunitě. Základní diagnostickou metodou pro vyšetření všech typů plicních nádorů je endoskopické vyšetření, a to zejména bronchoskopie kombinovaná s biopsií či metodou EBUS (endobronchiální ultrazvukové vyšetření). (Trucco, Righi et al., 2023)

TC a AC se typicky projevují dušností a kašlem. Oba typy jsou charakteristické množstvím somatostatinových receptorů (SSTR) na jejich povrchu, a to konkrétně SSTR typu 2 a 3. Tohoto faktu lze využít při volbě diagnostického vyšetření, konkrétně u Octreoscanového a <sup>68</sup>Ga - DOTATATE vyšetření, fungujících na principu SSTR zobrazování. Z důvodu nízké proliferativní aktivity mají tyto nádory sníženou absorpci glukózy, tudíž PET pomocí F-18-FDG má nízkou výpovědní hodnotu. (Priyadarshini, Allison et al., 2022)

SCNEC patří mezi rychle rostoucí a často metastazující nádory. Jedná se o plicní neuroendokrinní nádory se špatnou prognózou z důvodu pozdní diagnózy. Často recidivuje, ale lze pomocí léčby dosáhnout kompletní remise díky jeho radio- a chemosenzitivitě. Toto onemocnění může být často doprovázeno i hormonálními poruchami, způsobenými nadprodukcí konkrétních hormonů nádorovou tkání. Jedná se pro příklad o Cushingův syndrom (nadprodukce ACTH) či SIADH (nadprodukce ADH). Nejčastěji se k zobrazovací diagnostice využívá CT hrudníku kombinované se zaměřením na orgány horní poloviny břicha s následným doplněním o scintigrafii kostí a magnetickou rezonanci mozku pro vyloučení nejčastějších metastáz. (Trucco, Righi et al., 2023)

LCNEC je vzácný nádor plic. Je často zachycen ještě v operabilním stadiu. Jedná se o agresivní typ nádoru s typicky špatnou prognózou a podobným chováním jako u SCNEC. V nukleární medicíně je diagnostika SCNEC a LCNEC prováděna z důvodu jejich vysoké mitotické aktivity pomocí F-18-FDG. Je uváděno, že FDG-PET/CT má význam u všech nádorů s Ki-67 vyšším jak 10 %. (Ramirez, Chauhan et al., 2017)

### **2.1.2. NEN GIT**

Gastrointestinální NEN (GIT-NEN) jsou širokou skupinou neuroendokrinních neoplazmat. Odhaduje se, že vytváří více než 60 % všech NEN. Dělíme je podle lokalizace. Nejčastěji se vyskytují v oblasti „midgut“ - střevo středního původu (tenké střevo, slepé střevo, appendix, vzestupná část a proximální dvě třetiny příčného tračníku), poté ve „foregut“ – střevo předního původu (jícen, žaludek, dvanáctník, játra, žlučník, pankreas a slezina) a poslední

lokalizací jsou NEN „hindgut“ – střevo zadního původu (distální část tlustého střeva a rektum). (Sultana, Kar et al., 2023)

#### NEN ezofagogastrické oblasti

NEN jícnu (E-NEN) jsou extrémně vzácné nádory. Odhaduje se, že zaujímají pouhé 2 % všech nádorů ezofagu. Nejčastěji se vyskytují ve středním a spodním jícnu a jsou asociovány s Barrettovým jícnem, jež vzniká intestinální metaplazií patřící pod prekancerózy.

Neuroendokrinní nádory žaludku (G-NEN) jsou vzácné nádory vytvářející přibližně 5-15 % všech GIT-NET. Vycházejí z D buněk, G buněk či enterochromafinních buněk (EC) na žaludeční sliznici. EC buňky exprimují gastrinové receptory, ty vylučují histamin, který stimuluje sekreci kyseliny. Gastrin samotný stimuluje růst EC buněk, což vede k hyperplazii a potenciálně může vést ke vzniku NEN. Různé typy G-NEN mají odlišný vliv na pH žaludečních kyselin. První typ má za následek hypergastrinemii, kdežto druhý typ má za následek hypogastrinemii. NEC jsou neobvyklé u žaludku. Klasifikace je obdobná jako u ostatních NEN. Další rozdělení je možné jako mnoho typů NEN podle konkrétního hormonu, jež produkují. Mohou vytvářet histamin, somatostatin, gastrin a serotonin. Diagnostika je založená na endoskopii, která je zásadní pro zobrazení malých lézí, jejichž detekce by byla omezena rozlišením zobrazovacího systému, konkrétně MR či CT. Z funkčních zobrazovacích metod se jedná nejčastěji SSTR zobrazování, a to o Octreoscan a  $^{68}\text{Ga}$  - DOTATATE. Toto je zásadní pro zhodnocení stagingu onemocnění. (M. Liu, E. C. Popa et al, 2020)

#### NEN pankreatu

Neuroendokrinní nádory pankreatu (pNEN) můžeme rozdělit do dvou základních skupin, a to na hormonálně funkční (fpNEN) a nefunkční neuroendokrinní nádory. Většinu (60-90 %) tvoří hormonálně neaktivní nádory. Mezi hlavní funkční nádory patří gastrinom a inzulinom. Podle mezinárodní klasifikace nemocí podle WHO roku 2022 jsou podle lokalizace děleny na 4 základní typy, a to na pankreatické nádory hlavy, krku, těla a ocasu pankreatu. Nádory pankreatu lze zobrazit pomocí více zobrazovacích metod. Z anatomických zobrazovacích metod je nejčastěji využíváno CT vyšetření nativně i s kontrastní látkou, patologii pankreatu lze také zachytit pomocí MR či UZ. Z funkčních zobrazovacích metod má u pNEN smysl využít somatostatinové receptorové zobrazování z důvodu zmnožených SSTR na povrchu nádoru. Často je využíváno zobrazení pomocí  $^{111}\text{In}$  - octreotid na SPECT a  $^{68}\text{Ga}$  - DOTATOC na PET. Z důvodu pomalého růstu a nízké proliferace nemá u většiny pNENs efekt zobrazování pomocí FDG PET. (Segaran, Devine et al., 2021)

Funkční pNEN jsou vzácné nádory, které jsou rozděleny podle specifických typů hormonů jimi produkovány.

Inzulinom produkuje inzulin s incidencí 1/1 000 000/rok. Ten autonomně snižuje hladinu cukru v krvi. Tato hypoglykémie se projevuje symptomaticky například ve formě častých mdlob či dlouhodobým zvýšením hmotnosti v průběhu nemoci.

Glukagonom produkuje glukagon, zvyšující hladinu cukru v krvi. Jedná se o neobyčejně vzácný NEN s incidencí 1/20 000 000/rok.

Dalším typem fpNEN je VIPom, produkující vazoaktivní intestinální peptid. Ten má nejčastěji za následek dlouhodobé silné vodnaté průjmy spojené s dehydratací a minerálovým rozvratem ohrožujícím pacienta na životě.

Mezi další vzácné fpNEN spadají také somatostatinom, PPom, ACTHom, PTHom a gastrinom, jejichž výskyt je mimořádně ojedinělý. (Sedláčková, Bajčiová et al., 2016)

NEN tenkého střeva, tlustého střeva, apendixu a rekta

NEN duodena jsou velmi vzácné, většinou se jedná o hormonálně nefunkční nádory. Jsou spojeny s bolestí, obstrukčním ikterem a krvácením při dosažení určité vyzrálosti. Často dochází k jejich přehlédnutí na CT či MR z důvodu malé velikosti. Z důvodu zvýšené koncentrace SSTR u nádoru lze využít také jejich zobrazování. V oblasti duodena je též možnost výskytu gastrinomu vycházejícího z G-buněk. S gastrinomem je spojen Zollinger-Ellisonův syndrom. Ten nastává při excesivní produkci gastrinu, spojeného s extrémně kyselou žaludeční sekrecí. Ta následně poškozuje duodenální sliznici, potažmo sliznici jejunu za vzniku těžkých peptických ulcerací. (Sedláčková, Bajčiová et al., 2016)

Jejunum a ileum patří mezi jedny z nejrozšířenějších lokalizací pro výskyt NEN (jiNEN). Jejich incidence neustále narůstá. Tvoří až polovinu všech nádorů tenkého střeva. Vycházejí z enterochromafinních buněk. 50–75 % případů pacientů s jiNEN je diagnostikováno s jaterními metastázemi (Bertani et al., 2015). 95 % pacientů s jaterními metastázemi provází karcinoidový syndrom. V ojedinělých případech bývá indikována transplantace jater z důvodu nezvladatelných hormonálních symptomů či při silném poškození jater metastázami. Většina těchto nádorů exprimuje serotonin, jehož metabolity lze zaznamenat z moči. Případné jaterní metastázy lze případně zachytit při ultrasonografii. Třífázové zobrazování na CT či kontrastní magnetická rezonance jsou základními vyšetřovacími metodami pro předoperační diagnostiku či staging nádoru. V nukleární medicíně se využívá SSTR zobrazování, kvůli jejich zvýšené

expresi u jinEN. Pro špatně diferencované G3 nádory lze využít i FDG PET/CT zobrazování. (Sedláčková, Bajčiová et al., 2016)

NEN appendixu vycházejí z EC buněk. Častěji se objevují u žen, v poměru 2:1. Nejčastěji jsou asymptomatické a jejich přítomnost je prokázána až po apendektomii při histopatologickém vyšetření. Při obstrukci mohou způsobit apendicitidu. Mají výbornou prognózu a celkové přežití. (Sultana, Kar et al., 2023)

NEN tlustého střeva vytváří až 7 % všech NEN. Jejich incidence stoupá. V ranných stádiích se neprojevují symptomaticky, proto k jejich nálezu dochází až po vzniku metastáz. Jsou spojeny s poruchami pasáže, krvácením do GIT, úbytkem hmotnosti až po klinický nález hmatatelného tumoru. Tyto nádorové buňky lze odhalit z biopsie polypů při kolonoskopiích. Mají špatnou prognózu s vysokou mortalitou. (Sedláčková, Bajčiová et al., 2016)

NEN rekta tvoří až 20 % všech GIT-NEN. Jsou často zachyceny v časných stádiích onemocnění při endoskopických screeningových vyšetřeních. Velice vzácně metastazují, jsou povětšinou nefunkční a extrémně vzácně vzdáleně metastazují (Sultana, Kar et al., 2023). Primární diagnostickou metodou pro NEN tlustého střeva i rekta je endoskopické vyšetření. V rámci tohoto vyšetření lze současně odstranit polyp, pátrat po přítomnosti ulcerací či odstranit synchronní nádory. Dále by měl následovat endoskopický rektální ultrazvuk, pro zhodnocení velikosti, hloubky invaze a vyšetření lymfatických uzlin. Další možnou diagnostickou metodou pro zobrazení tlustého střeva a rekta je virtuální CT koloskopie. Ta má výhodu minimální invazivity a nákladnosti. Pro zhodnocení metastáz je výhodné dále indikovat pacienta k CT vyšetření hrudníku, břicha a pánve. U nádoru rekta dále také MR pánve. (Sedláčková, Bajčiová et al., 2016)

### 3. Diagnostika NEN

Diagnostika NEN může být komplikovaná z důvodu časté absence symptomů vedoucím k jejich metastazování ještě před diagnózou, což vede ke zkomplikování při volbě léčebné metody. K vyšetření se využívá celá řada technik. Laboratorní vyšetření se zaměřují buď na Chromogranin A, jež je produkován v některých NEN, či pro měření specifických hormonů, jež mohou být produkovány jednotlivými typy NEN (gastrin, VIP, somatostatin a jiné). Zásadní je biopsie, poskytující celou řadu informací o daném nádoru, jako je jeho konkrétní typizace či mitotická aktivita. Pro oblasti jako je dolní část zažívacího traktu či plíce lze využít endoskopických vyšetření s možností bioptického odběru a endoskopického ultrazvuku pro zhodnocení infiltrace nádoru. Prvním krokem je však (s výjimkou náhodného nálezu) kvalitní klinické vyšetření, jelikož NEN se často zprvu projevují nespecificky. Ze zobrazovacích metod je jako u většiny nádorových onemocnění prvním krokem CT z důvodu rychlosti a nízké nákladovosti, nevýhodou je však poměrně nízká senzitivita a specifická oproti ostatním možnostem. Pro lepší zobrazení měkkých tkání lze zvolit magnetickou rezonanci. Ta je superiorní například pro zobrazení jaterních metastáz o malé velikosti pomocí difuzně váženého zobrazování. (Pirasteh, Lovrec et al., 2021)

#### 3.1. SSTR zobrazování

V posledních mnoha letech došlo k velkému vývoji zobrazovacích metod nukleární medicíny v diagnostice NEN. Základním kamenem je SSTR zobrazování pro staging a následnou volbu léčebné metody. Ten využívá jednu z vlastností NEN, čímž je exprese SSTR. Somatostatinových receptorů existuje 5 základních typů, a to SSTR 1 až 5. Různé typy jsou zastoupeny odlišně v rámci nádoru. Jejich procentuální exprese u NEN je různorodá v závislosti na konkrétním typu nádoru či jeho gradingu. Exprese často klesá s rostoucí úrovní gradingu nádoru. Na SSTR se vážou analogy somatostatinu. Tyto analogy se navazují na radionuklid, díky němuž je možné na klinice nukleární medicíny pomocí PET či SPECT zobrazit lokace exprese SSTR v organismu (Hankus, Tomaszewska, 2016).  $^{18}\text{F}$  – FDG má omezenou schopnost pro NEN s malou proliferací, které jsou typické omezenou spotřebou glukózy. Předpokládá se, že FDG PET/CT má smysl u NEN s Ki-67  $\geq 10\%$ , jinak řečeno u nádorů s vyšší proliferací aktivitou. (Zhang, Yu et al., 2018)



## **3.2. Radiofarmaka využívaná k diagnostice NEN**

### **3.2.1. PET/CT**

1.  $^{18}\text{F}$  - FDG pro detekci rychle se proliferujících nádorů
2.  $^{68}\text{Ga}$  vázaný na analogy SSTR vyskytujících se u NEN

### **3.2.2. SPECT/CT**

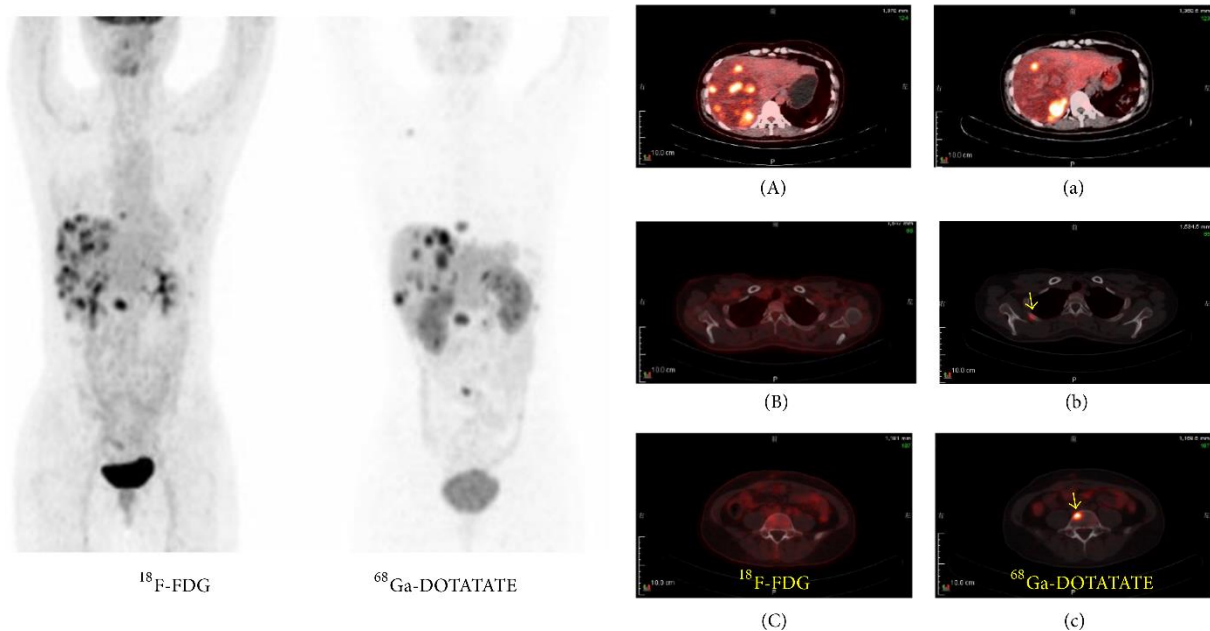
1.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – EDDA/HYNIC – TOC – NEN s SSTR
2.  $^{111}\text{In}$  – pentetreotide – NEN s SSTR
3.  $^{123}\text{I}$  – MIBG - NEN s adrenergními receptory

### 3.3. Detekce NEN na PET/CT

#### 3.3.1. $^{18}\text{F}$ – FDG

Fluorodeoxyglukóza značená  $^{18}\text{F}$  je dnes nejrozšířenějším radiofarmakem používaným na PET/CT. Využívá se u celého spektra nádorů v onkologii, ale také pro mnoho neonkologických onemocnění, jako je vyšetření viability myokardu či při průkazu zánětu (Kupka, 2015). U NEN je indikováno toto vyšetření pouze u nádorů s  $\text{Ki-67} \geq 10\%$ , či pokud je prokázáno, že se jedná o špatně diferencovaný nádor (Obrázek č.1). U těchto nádorů je zvýšený metabolismus glukózy. (Zhang, Yu et al., 2018)

Obrázek č. 1 Porovnání vyšetření  $^{18}\text{F}$  - FDG a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE u 37 leté pacientky s nádorem pankreatu o  $\text{Ki-67} = 80\%$  s rozšířenými metastázemi v uzlinách, játrech a kostech



Zdroj: Zhang, Yu et al., 2018

#### Princip vychytávání

Funguje na principu závislosti nádorových buněk na získávání energie z glukózy v organismu. Nádorové buňky mají vyšší biologickou a proliferační aktivitu než zdravé buňky, proto u nich stoupají nároky na energetické zásobení. Nejjednodušším zdrojem energie pro tyto nádorové tkáně je cukr (glukóza).  $^{18}\text{F}$  – FDG je analogem tohoto cukru, kterou díky navázanému radioizotopu fluoru můžeme zobrazit pomocí PET/CT. (Koranda et al., 2017)

#### Příprava pacienta

Samotné vyšetření je prováděno nalačno, a to s půstem minimálně 4 hodin, ale je preferován po dobu minimálně 6 hodin. Tím dojde ke snížení hladiny inzulínu v organismu a

zamezí se nadměrnému vychytávání glukózy v nepatologických oblastech. Pacient by měl dodržovat dostatečnou hydrataci, aby došlo ke snížení  $^{18}\text{F}$  – FDG v moči, tudíž ke snížení radiační zátěže pro orgány vylučovacího systému. EANM (Evropská asociace nukleární medicíny) doporučuje vypít 1 litr vody 2 hodiny před aplikací a preferuje další 0,5 litr vody během doby vstřebávání radiofarmaka před vyšetřením. Pacient by se měl vyvarovat fyzické aktivitě ideálně po dobu 2 dnů před vyšetřením pro zamezení vychytávání FDG ve skeletálních svalech při jejich reparačních stavech. Pacient by měl být před vyšetřením posazen v dostatečně teplé místnosti, aby nedošlo k aktivaci hnědého tuku a jeho zvýšené absorpci FDG (Surasi, Bhambhani et al., 2014). Při vyšetření diabetiků je potřeba dodržovat mírně odlišný režim. Poslední jídlo jí večer před vyšetřením, ráno vynechají antidiabetika a inzulin a před aplikací je změřena glykémie. Pokud je vyšší jak 13 mmol/l, tak je pacient posazen do čekárny a vyčká se poklesu pod tuto hodnotu. Pokud k tomu nedojde, tak jedinou možností je přeobjednání pacienta na jiný termín. (Radiologické standardy NM FNOL, PP-MM-L019-01-01)

#### Popis metody

Aplikace radiofarmaka se provádí intravenózně hodinu před vyšetřením. Obvyklá aplikovaná aktivita pro dospělé je 300 MBq. Po aplikaci pije pacient vodu, která může dle indikace obsahovat kontrastní látku pro kontrastní zobrazení trávicího traktu. Pro precizní zobrazení zažívacího traktu je aplikováno spasmolytikum ve formě 1 ampule Buscopanu pro redukci pohybu hladké svaloviny trávicího traktu. Pacient se položí na záda a připojí se kontrastní injektor. Prvním krokem akvizice dat ke zhotovení topogramu pro vymezení vyšetřované oblasti. CT je potřeba provádět za nejkratší možný čas pro omezení pohybových artefaktů a tak aby nedošlo k přetížení systému (například u obézních pacientů). Řezy se provádějí o šířce 3 mm na celé tělo, pro oblast plic 2 mm a pro krk 2 mm. PET je prováděno s akvizicí jedné postele po dobu minimálně 2 minut s přizpůsobením aplikované aktivity a schopností pacienta nehýbat se během vyšetření. Velikost obrazu je 256 x 256 pixelů. K rekonstrukci využíváme iterativních rekonstrukcí. (Radiologické standardy NM FNOL, PP-MM-L019-01-01)

#### Vyhodnocení nálezu

Výsledek je nakonec vyhodnocen lékařem nukleární medicíny, který interpretuje nález, prokáže přítomnost, velikost a celkový charakter ložisek a vystaví zprávu o vyšetření. FDG se vychytává ve všech částech těla vyžadující glukózu ke svému metabolismu. Má schopnost procházet přes hematoencefalickou membránu, proto se poměrně značné množství vychytá

v mozku. Moč, kterou je radiofarmakum vylučováno, je také dominantně zobrazena v močovém měchýři a ledvinách. Pokud dojde během vyšetření k enuréze, tak lze pozorovat radiofarmakum i na oblasti gonád a třísels. Relativně se radiofarmakum také vychytává v játrech, slezině a střevech. Fyziologická distribuce může být pozorována i u kosterních svalů, pokud došlo k jejich zátěži před vyšetřením. (Koranda et al., 2017) Ke správné interpretaci lze využít hodnotu SUV (standard uptake value – standardní hodnota absorpce) v referenční oblasti (játra nebo slezina) ve srovnání s lézí. Nejedná se o vyšetření specifické pro NEN, ale pro mnoho různých malignit či zánětů v organismu. Toto vyšetření ale může poskytnout informaci o malignitě zkoumané tkáně odvozené od metabolismu glukózy. Duální vyšetření pomocí  $^{68}\text{Ga}$  – DOTA – peptidů a  $^{18}\text{F}$  – FDG lze využít jako prognostický marker. Pokud NEN ve zvýšené míře absorbuje FDG a v nízké míře analogy somatostatinu, tak lze vyvodit, že se jedná o nádor se špatnou prognostickou známkou. (Zhang, Yu et al., 2018)

Tabulka č. 2 *Volba diagnostické metody podle typu nádoru*

Ki-67	Diferenciace	Radiofarmakum PET
<10 %	Dobrá diferenciace (NET)	$^{68}\text{Ga}$ – DOTATATE
10–20 %	Dobrá diferenciace (NET)	$^{68}\text{Ga}$ – DOTATATE + $^{18}\text{F}$ -FDG
>20 %	Špatná diferenciace (NEC)	$^{18}\text{F}$ - FDG

#### Radiační zátěž pacienta

Kritickým orgánem je pro  $^{18}\text{F}$  – FDG močový měchýř. Jeho absorbovaná dávka je 0,13 mGy.MBq<sup>-1</sup>. Hodnota efektivní dávky je 0,019 mSv.MBq<sup>-1</sup>. (MZČR, 2016)

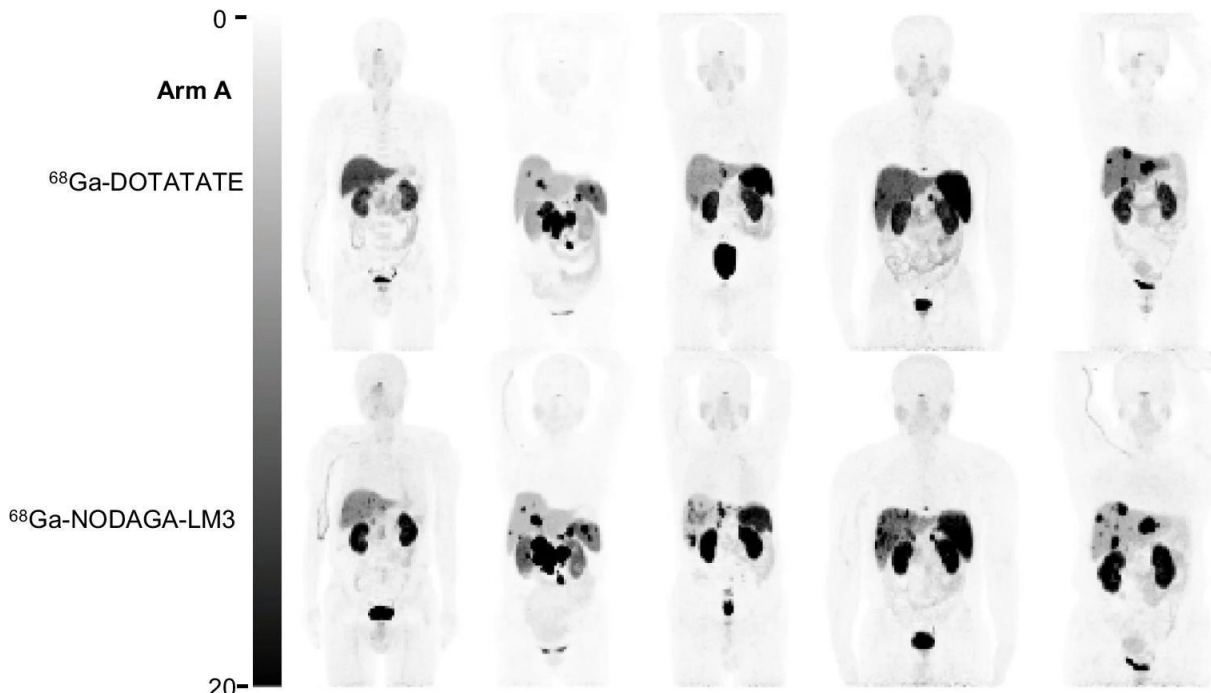
### 3.3.2. $^{68}\text{Ga}$ značné analogy somatostatínu

$^{68}\text{Ga}$  je radionuklid, ktorý je navazovaný na analogy somatostatínu. Má  $T_{1/2}$  68 minút a je vyráběň v  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generátoru. Jedná sa o najmodernejší spôsob zobrazování SSTR v organizmu. Je ideálny pro zobrazení dobře diferencovaných NEN s nízkou proliferací aktivitou. (Budinský, Vyšinský et al., 2021) Je ideálnou voľbou pro zobrazení GIT-NEN, plicných NEN, nádorů sympatoadrenálního systému (například feochromocytom nebo paragangliom) či pro zobrazení meningiomu. Jeho vychytávání lze v omezené míře zaznamenat také u řady dalších nádorů, jako je spinocelulární karcinom, nádory prsou a prostaty. Indikací je často pátrání po lokaci primárního NEN, metastáz, staging nádoru a pro voľbu léčebné metody či při monitorování efektu terapie. (Bozkurt, Virgolini et al., 2017)

#### Princip vychytávání

Farmakologickou stránku tohoto radiofarmaka může zastupovat více typů analogů somatostatínu. Hlavními příklady je  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC. Rozdíly mezi nimi jsou specifické SSTR, na které se in vitro vážou. Jejich detekční schopnost je ale v klinických studiích srovnatelná. (Pauwels, Cleeren et al., 2018)  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-LM3 a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-LM3 jsou nejnovějšími zkoumanými radiofarmaky k diagnostice NEN (Obrázek č. 2). Jejich výhodou je signifikantně snížená akumulace zářiče ve zdravých orgánech, tím pádem lepší kontrast nádorové a nenádorové tkáně a snížená absorbovaná dávka v pacientovi. (Zhu, Jia, Yang et al., 2021) V rámci radionuklidů s vázanými DOTA-peptidy je možné také zmínit  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE. Vychytává se podobně jako  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Pozitrony vzniklé z  $^{64}\text{Cu}$  mají nižší dosah v tkáni, než dojde k anihilaci, což má za následek přesnější určení lokace zdroje. Nevýhodou skýtá výroba  $^{64}\text{Cu}$ , kterou lze uskutečnit pouze v cyklotronu. (Johnbeck, Knigge et al., 2017)

Obrázek č. 2 Porovnání celotělových projekcí u 5 reprezentativních pacientů po vyšetření na PET  $^{68}\text{Ga}$  - DOTATATE a  $^{68}\text{Ga}$  - NODAGA - LM3



Zdroj: Zhu, Jia, Yang et al., 2021

### Příprava pacienta

Před vyšetřením není nutné žádné dietní opatření. Je doporučena dostatečná hydratace pro ideální vyplavení nenavázaného radiofarmaka pro snížení šumu z pozadí a redukci radiační zátěže na vylučované orgány. Pacient by měl vynechat léky ze skupiny somatostatinových analogů, vázajících se na stejné receptory jako radiofarmakum. (Hennrich, Benešová, 2020)

### Popis metody

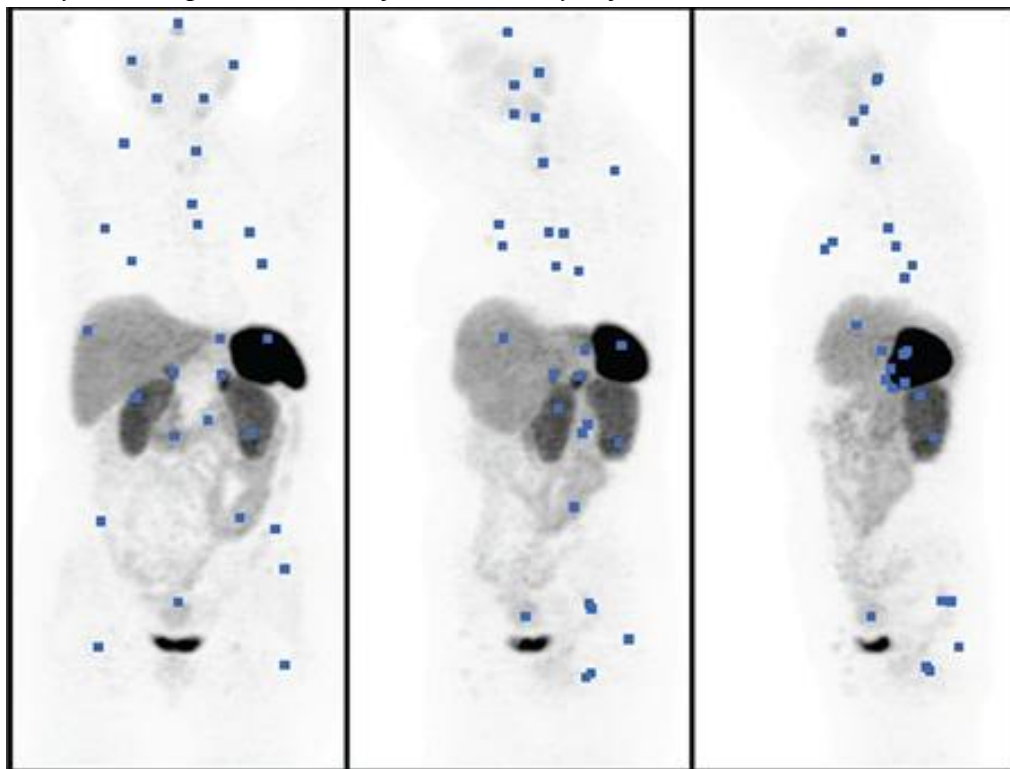
Prvním krokem je poučení pacienta o průběhu vyšetření. Radiofarmakum je aplikováno intravenózně o aplikované aktivitě 200 MBq. Pro ideální výsledky se vyšetření provádí 45-60 minut po aplikaci pro  $^{68}\text{Ga}$  – DOTATATE a 60-90 minut pro  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC a DOTANOC. Těsně před vyšetřením se pacient vymočí. (Bozkurt, Virgolini et al., 2017) Pacient je uložen na vyšetřovacím stole na zádech. Prvním krokem je zhotovení topogramu na CT, vymezíme oblast zájmu a dle indikace lékaře aplikujeme jodovou kontrastní látku. V případě aplikace kontrastního média je nutné zjistit potencionální intoleranci pacienta v minulosti, případně zkonzultovat tuto reakci s lékařem. Rozsah vyšetření by měl odpovídat od vrcholu lebky do poloviny steh. CT by mělo být nahráváno v arteriální fázi a následně se zpožděním 70 sekund v portální fázi. Akvizice dat na PET je ve stejném rozsahu. Doba akvizice jedné „postele“ je minimálně 3 minuty s adaptací dle aplikované aktivity a schopností pacienta ležet v klidu.

Velikost obrazu je 256 x 256 pixelů. K rekonstrukci využíváme iterativních rekonstrukcí. Pozdní skeny lze provádět po 2–4 hodinách pro posouzení dynamiky vychytávání radiofarmaka. (Radiologické standardy NM FNOL, PP-MM-L019-01-01)

#### Vyhodnocení nálezu

Výsledek je zhodnocen lékařem nukleární medicíny. Ten určí přítomnost, rozsah, velikost a charakter zobrazené léze. Fyziologicky se radiofarmakum vychytává v řadě orgánů. (Obrázek č. 3). Mezi dominující orgány patří slezina, následně ledviny, nadledviny, játra, žaludek. Méně se vychytává v oblastech tenkého střeva, prostaty, hypofýzy, pankreatu, štítné žlázy, dělohy, slinné žlázy a thymus. (Özgüven et al., 2021) Nález patologie může být následně využit jako rozhodující bod pro indikaci PRRT – peptid-receptorová radionuklidová terapie. Očekávaná účinnost PRRT se prokazuje pomocí Krenning skóre. To srovnává nasycení nádorové tkáně ve srovnání s referenčními hodnotami v játrech a slezině. Celkem je 5 hodnot Krenning skóre. Pokud je nasycení v NEN větší jak v játrech, tak lze využít PRRT. Nejčastějšími radionuklidy pro radionuklidovou terapii je  $^{90}\text{Y}$  a  $^{177}\text{Lu}$ . Největší potenciál podle nových studií skýtá radiofarmakum ve formě  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE. (Burkett et al., 2021)

Obrázek č. 3 *Přirozené vychytávání  $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE v organismu. Přední šikmý a boční pohled. Modře jsou zobrazeny zájmové oblasti.*



Zdroj: Özgüven et al., 2021

## Radiační zátěž pacienta

Kritickým orgánem je pro  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidy močový měchýř. Jeho absorbovaná dávka je  $0,119 \text{ mGy.MBq}^{-1}$ . Hodnota efektivní dávky je  $0,021 \text{ mSv.MBq}^{-1}$ . (Hennrich, Benešová, 2020)



### 3.4. Detekce NEN na SPECT/CT

#### 3.4.1. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC

<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-Tyr<sup>3</sup>-octreotide (<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC), jinak známý jako Tektrotyd, je radiofarmakum využívané k diagnostice nádorových tkání se zvýšenou expresí STTR. Je to ideální volbou pro zobrazení NEN na SPECT. Využití nachází pro řadu nádorů, nejčastěji pro oblast GIT a plic. (Garai, Barna et al., 2016) Funguje principiálně stejně jako ostatní typy somatostatinových analogů. Navazuje se primárně na SSTR2, poté v menší míře na SSTR3 a 5.

#### Příprava pacienta

Není nutné dodržovat žádnou speciální přípravu, pouze dodržovat dostatečný hydratační režim. (Piciu, 2017)

#### Popis metody

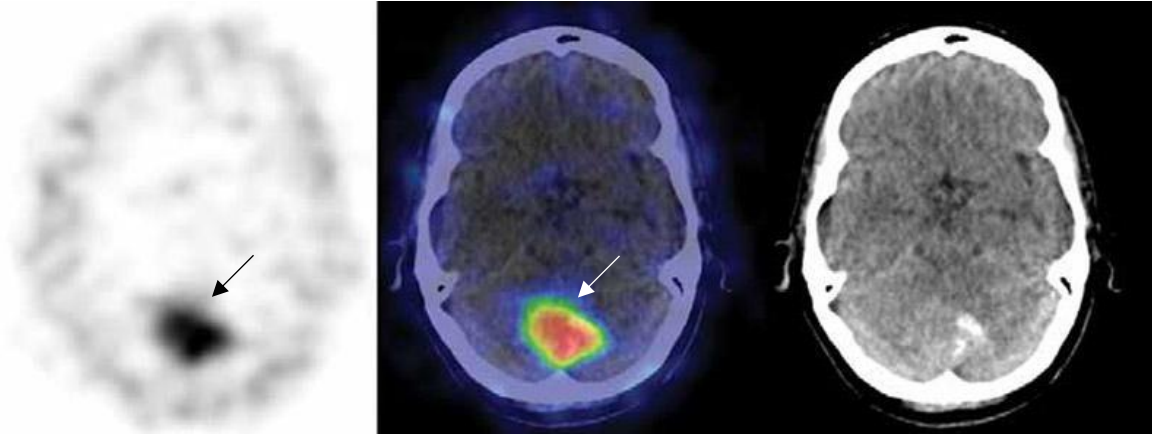
Aplikace je prováděna i. v. o aplikované aktivitě 370–925 MBq v závislosti na váze pacienta 4 hodiny před vyšetřením. Při vysoké akumulaci v oblastech břicha lze provádět pozdní snímání pro lepší lokalizaci léze. (Garai, Barna et al., 2016) Akvizice dat je prováděna pomocí LEHR kolimátorů v energetickém okně o středě 140 keV a šířce 15% nebo 20% průběžným záznamem pohybující se kamerou rychlostí maximálně 4-5 cm/min. Akvizičního čas jednoho scintigramu je 5-15 minut. Celotělový scintigram je vytvářen o matici o hodnotě 256 x 1024. Vyšetření je doplněno o minimálně jedno SPECT se zaměřením na oblast zájmu. SPECT je nahráván v režimu step and shoot ve stejném energetickém okně o obrazové matici 128 x 128 pixelů. Otočení detektoru je buď po 3° za vytvoření 120 projekcí (60 x 2) nebo po 6° za vytvoření 60 projekcí (30 x 2). Čas nahrání jedné projekce je 18 sekund. Celkový počet impulzů by měl být větší jak  $3 \times 10^6$ . Dle indikace lékaře lze vyšetření doplnit o CT. Napětí CT je o hodnotě 120kV, tloušťce řezů 2,5 mm a pitch faktorem 1,35. (Radiologické standardy NM FNOL, PP-MM-L019-01-01)

#### Vyhodnocení nálezu

Po vyšetření vyhodnotí lékař výsledný obraz. Posoudí přítomnost, rozsah a celkový charakter ložisek. (Piciu, 2017) Problémová je diagnostika oblastí, kde je přirozeně zvýšená exprese somatostatinových receptorů. Příkladem tohoto fenoménu jsou játra, které vytvářejí zvýšenou aktivitu na pozadí a mohou komplikovat správnou diagnostiku patologie. Další možnou akumulaci radiofarmaka mohou stimulovat osteoblasty, které exprimují SSTR typu 2,

radiofarmakum se tedy bude vychytávat v oblastech degenerativních onemocnění kostí a kloubů (Obrázek č. 5), po frakturách a v růstových ploténkách u dětí. Dále může být falešně pozitivní nález způsoben zánětlivými procesy v různých orgánech, jako jsou tyroiditida či kolitida. Řada non-NEN může také exprimovat SSTR, příkladem je meningiom (Obrázek č. 4) rakovina prsu, lymfoma či rakovina prostaty. (Garai, Barna et al., 2016)

Obrázek č. 4 *Meningioma na SPECT/CT Tektrotydovém vyšetření. Lze pozorovat výraznou akumulaci radiofarmaka v zadní části mozku (černá šipka - SPECT, bílá šipka - SPECT/CT)*



Zdroj: Garai, Barna et al., 2016

Obrázek č. 5 *Pacient s historií neuroendokrinních tumorů. V levém kolenu lze pozorovat zvýšenou akumulaci Tektrotydu důvodu degenerativního onemocnění (černé šipky)*



Zdroj: Garai, Barna et al., 2016

## Radiační zátěž pacienta

Kritickým orgánem jsou pro Tektrotyd ledviny. Jejich absorbovaná dávka je 0,0208 mGy.MBq<sup>-1</sup>. Hodnota efektivní dávky je 0,0051 mSv.MBq<sup>-1</sup>. (SÚKL, Sp. zn. sukls189571/2023)

### 3.4.2. <sup>111</sup>In – pentetreotide

Vyšetření pomocí <sup>111</sup>In – pentetreotide, jinak známý jako Octreoscan, je analogem somatostatinu a váže se na SSTR v NEN, a to konkrétně na SSTR2 a 5. Indikuje se při hledání po primární lokaci NEN a po jeho možných metastázách. (Von Schulthess, 2016) Pentetreotidová složka tohoto radiofarmaka funguje jako konjugát oktreotidu, tudíž je jeho vychytávání podobné jako somatostatin.

#### Příprava pacienta

Pacient by měl den před samotným vyšetřením vysadit léčbu somatostatinových analogů, pokud je užívá, aby zabránil jejich zablokování, které by vedlo k omezení navázání radiofarmaka. Měl by být informován o důležitosti hydratace před i po vyšetření, a to minimálně po dobu jednoho dne. Aplikace laxativ by měla být zvažena, pokud se jedná o oblast dutiny břišní. Tento postup ale není doporučen u pacientů s aktivním průjmem, který může provázet některé typy NEN. (Von Schulthess, 2016)

#### Popis metody

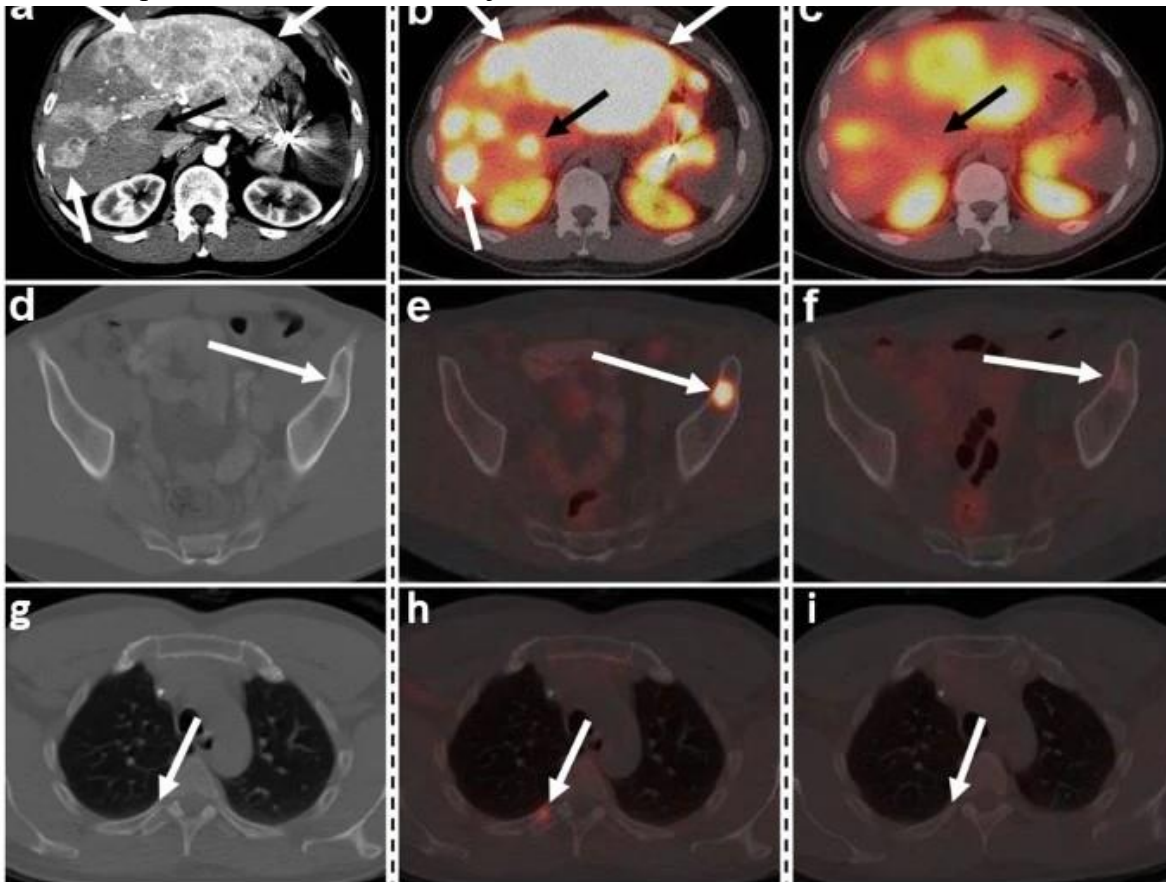
Radiofarmakum je podáváno i. v. o dávce 111-222 MBq. Vyšetření je prováděno vleže na zádech. Celotělové scintigramy se provádí z předního a zadního pohledu. Vyšetření se provádí 4, 6 a 24 hodin po aplikaci. Akvizice dat je prováděna pomocí kolimátorů pro střední energie v energetickém okně o středu 172 a 247 keV a šířce 15% nebo 20% průběžným záznamem pohybující se kamerou rychlostí maximálně 4-5 cm/min. Akvizičního čas jednoho scintigramu je 10-15 minut. Celotělový scintigram je vytvářen o matici o hodnotě 256 x 1024. Vyšetření je doplněno o minimálně jedno SPECT na oblast zájmu. SPECT je nahráván v režimu step and shoot ve stejném energetickém okně o obrazové matici 128 x 128 pixelů. Otočení detektoru je buď po 3° za vytvoření 120 projekcí (60 x 2) nebo po 6° za vytvoření 60 projekcí (30 x 2) s časem nahrání jedné projekce 40 sekund. Celkový počet impulzů by měl být větší jak  $3 \times 10^6$ . Dle indikace lékaře lze vyšetření doplnit o CT. Napětí CT je o hodnotě 120kV, tloušťce řezů 2,5 mm a pitch faktorem 1,35. (Radiologické standardy NM FNOL, PP-MM-L019-01-01)

## Vyhodnocení nálezu

Lékař následně vyhodnotí výsledný obraz. Následně posoudí přítomnost, rozsah a celkový charakter ložisek. Zvýšené vychytávání indikuje zvýšenou koncentraci somatostatinových receptorů. To může být u řady rakovinotvorných procesů, jako jsou paragangliomy, medulární karcinomy, feochromocytomy, nádory hypofýzy, NEN plic nebo karcinomy plic. Zvýšená akumulace může být také přítomná u subakutních zánětů. Fyziologicky zvýšená akumulace SSTR primárně v játrech, méně plíce a také u aktivních osteoblastů při degenerativních či růstových procesech. Radiofarmakum se také vyskytuje v oblastech vylučování, kterými jsou ledviny a močový měchýř. (SÚKL, sp.zn. sukls147226/2019)

Příkladem detekce NEN pomocí Octreoscanu je Obrázek č. 6. Zde vidíme vyšetření pomocí PET  $^{68}\text{Ga}$  - DOTATATE oproti CT a SPECT Tektrotydu. Jedná se o 44letého muže s dobře diferencovaným NET G2 pankreatu s jaterními a kostními metastázami, léčený analogy somatostatinu, podstupující restaging a zvažující léčbu radionuklidy s peptidovými receptory: (a) CT v arteriální fázi prokazuje rozsáhlé jaterní léze odpovídající metastázám (a, černé a bílé šipky), které korelují s lézemi na PET  $^{68}\text{Ga}$  – DOTATATE (b, černé a bílé šipky); rozsah jaterního onemocnění je však podhodnocen pomocí (c) SPECT/CT Tektrotyd, přičemž menší léze na tomto vyšetření nejsou zobrazeny (b, c, černé šipky). V oblasti kosti kyčelní je detekována pomocí (d) CT a (e) DOTATATE PET, avšak bez znatelné akumulace radiofarmaka na (f)  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid SPECT (d-f, šipky). Kromě toho PET prokázal další kostní metastázy, včetně léze na pravém pátém žeburu, která je nerozpoznatelná na CT a SPECT (g-i, šipky). (Pirasteh, Lovrec et al., 2021)

Obrázek č. 6 Porovnání CT, Octreoscanu a 68Ga - DOTATATE u pacienta s primárním nádorem v pankreatu a metastázemi v játrech a kostech



Zdroj: Pirasteh, Lovrec et al., 2021

#### Radiologická zátěž pacienta

Kritickým orgánem je pro Octreoscan slezina. Její absorbovaná dávka je 0,57 mGy.MBq<sup>-1</sup>. Hodnota efektivní dávky je 0,054 mSv.MBq<sup>-1</sup>, tím pádem až 10krát vyšší radiční zátěž než vyšetření pomocí Tektrotydu. (SÚKL, sp.zn. sukls147226/2019)

## <sup>123</sup>I - MIBG

Vyšetření <sup>123</sup>I - MIBG (metajodbenzylguanidin) se využívá na scintigrafické kameře primárně při diagnostice feochromocytomu, paragangliomu, neuroblastomu a medulární karcinom štítné žlázy. Tyto NEN jsou typické schopností sekrece katecholaminů. (Sedláčková, 2016)

### Princip vychytávání

Je složen z jobenguanu, který je strukturně podobný noradrenalinu, a proto je v těle vychytáván podobným způsobem na adrenergní receptory. Tyto receptory se dominantně vyskytují ve dřeni nadledvin a v patologických lézích z nich vzniklých. Na jobenguan je navázán radionuklid <sup>123</sup>I, který poskytuje diagnostickou informaci při scintigrafickém vyšetření. Poločas rozpadu <sup>123</sup>I je 13 hodin a emituje záření gama o energii 159 keV. Lze na něj navázat také <sup>131</sup>I, ale ten je využíván primárně na terapeutické účely. (Kubinyi, 2018)

### Příprava pacienty

Před samotným vyšetřením je nutné vysadit látky s možnou interferencí vychytávání MIBG. Mezi ně spadají antipsychotika, tricyklická antidepresiva, stimulanty CNS (kofein, kokain nebo amfetaminy), opioidní analgetika, blokátory kalciových kanálků, sympatomimetika či antihistaminika. (Agrawal et al., 2018) Premedikace blokátory štítné žlázy je esenciální k zamezení zbytečné radiační zátěži způsobené vychytáváním radiojódů ve štítné žláze. Většinou se jedná o podání 130 mg jodidu draselného hodinu před vyšetřením. (SÚKL, sp.zn. sukls218760/2022). Je doporučeno s touto medikací pokračovat 2 dny po vyšetření, z důvodu postupného vyplavování <sup>123</sup>I – MIBG i po vyšetření. (Agrawal et al., 2018) Pro snížení radiační zátěže se také jako u většiny vyšetření dbá na dobrou hydrataci před a po vyšetření. (Kubinyi, 2018)

### Aplikace radiofarmaka

Aplikace radiofarmaka je prováděna intravenózně. U pacientů je potřeba dbát na riziko vzniku hypertenzní krize či tachykardie způsobené náhlým vyplavením katecholaminů, za vzniku katecholaminové krize. Z tohoto důvodu se doporučuje aplikovat zářič u všech pacientů tzv. pomalou injekcí, což je pomalá aplikace radiofarmaka minimálně po dobu 1-5 minut. (Agrawal et al., 2018)

## Popis metody

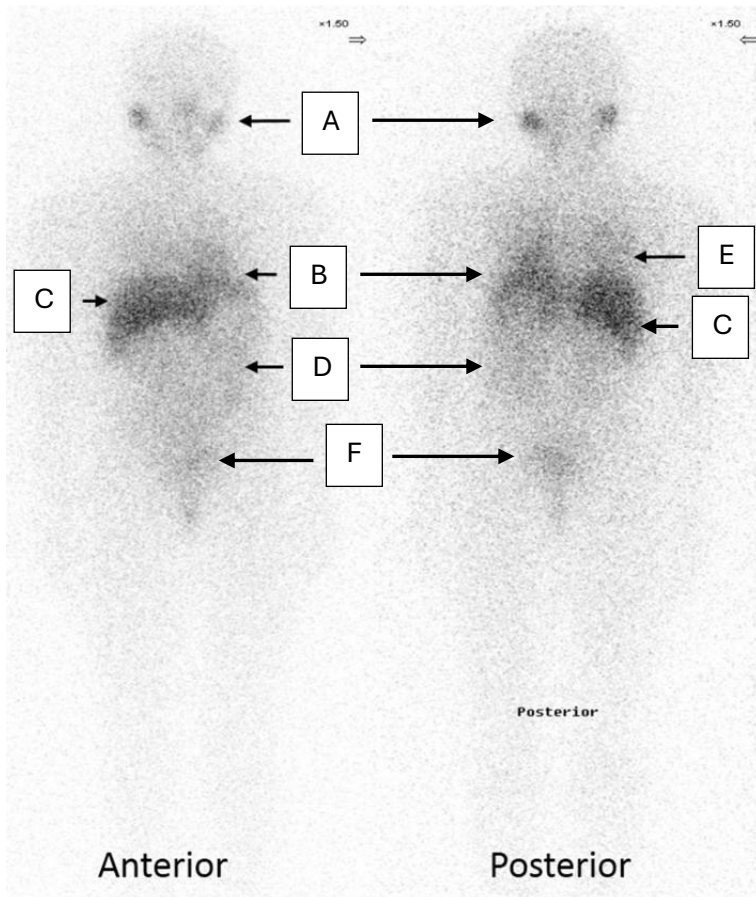
Celotělová scintigrafie se provádí 24 hodin po aplikaci. Pokud je vychytávání sporné v oblastech střeva či ledvin, tak lze opakovat nahrávání za 48 hodin. Pacient je uložen na zádech na vyšetřovacím stole. Prvním krokem je celotělový scintigram z přední a zadní projekce. Akvizice dat je prováděna pomocí LEHR nebo LEAP kolimátorů v energetickém okně o střední 159 keV a šířce 15% nebo 20% průběžným záznamem pohybující se kamerou rychlostí maximálně 4-5 cm/min nebo režimem step and shoot s překrývajícími se skeny, které následně vytvářejí jeden celotělový scintigram. Akvizice je ukončena při nahrání 250 000 impulzů nebo po uplynutí akvizičního času 10-15 minut na jeden scintigram. Celotělový scintigram je vytvářen o matici o hodnotě 256 x 1024. Vyšetření je doplněno o SPECT na oblast zájmu. SPECT je nahráván v režimu step and shoot ve stejném energetickém okně o obrazové matici 128 x 128 pixelů. Otočení detektoru je buď po 3° za vytvoření 120 projekcí (60 x 2) nebo po 6° za vytvoření 60 projekcí (30 x 2). Čas na zhotovení jedné projekce je 40 sekund. Celkový počet impulzů by měl být větší jak  $3 \times 10^6$ . Dle indikace lékaře lze vyšetření doplnit o CT. Napětí CT je o hodnotě 120kV, tloušťce řezů 2,5 mm a pitch faktorem 1,35. (Radiologické standardy NM FNOL, PP-MM-L019-01-01)

## Vyhodnocení nálezu

Při vyhodnocení je nutné zohlednit místa přirozeného vychytávání jobenguanu. Mezi tyto lokace patří slinné žlázy, myokard, tlusté střevo, játra či močový měchýř při vylučování radiofarmaka (Obrázek č. 7). Zbylé zaznamenané signály jsou místa patologického vychytávání a potenciální přítomnost tumoru. Chybné interpretace mohou být způsobené například lékovou interferencí, pohybem pacienta, chybným podáním RF, nedostatečnou blokadou štítné žlázy, únikem moči před nebo během vyšetření a také v případech, kdy zobrazení patologické tkáně je limitované samotnou rozlišovací schopností přístroje. Drobné léze v oblasti pánve mohou být přehlédnuty například při naplněném močovém měchýři, který je překryje. (Agrawal et al., 2018) Pokud byly NEN prokázány jak pomocí histopatologického vyšetření, tak pomocí MIBG scintigrafie, tak lze přistoupit k terapii pomocí  $^{131}\text{I}$  – MIBG. To je radioizotopem  $^{123}\text{I}$  – MIBG se stejným principem vychytávání. Pro terapii lze uvažovat i o PRRT pokud bylo prokázáno zvýšené vychytávání radiofarmaka na SSTR PET/CT. (Prado-Wohlwend et al., 2022)



Obrázek č. 7 Zobrazení přirozeného vychytávání MIBG z předního a zadního pohledu na celotělové scintigrafii. (A) Slinné žlázy, (B) Srdce, (C) Játra, (D) Střeva, (E) Plíce



Zdroj: Agrawal et al., 2018

#### Radiační zátěž pacienta

Z pohledu radiační ochrany a radiačního ozáření jsou kritickým orgánem játra s radiační zátěží 0,07 mGy/MBq. Efektivní dávka je 0,01 mSv/MBq. (Kubinyi, 2018)

## 4. Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo provést rešerši a shrnout aktuální dostupné informace o vyšetřeních neuroendokrinních nádorů v nukleární medicíně. K dosažení tohoto cíle byly zkoumány řady článků, publikací a aktuálně dostupných studií.

Prvním vytyčeným cílem bylo seznámit čtenáře s diagnostickými technikami nukleární medicíny. Tomu se věnuje detailně první kapitola. Zde jsou vypsány základy radionuklidů, radioaktivních přeměn, radiofarmak a konkrétních vyšetřovacích přístrojů. U radionuklidů a radiofarmak definuje jejich vlastnosti, výrobu a využití. V rámci diagnostických metod popisuje základní konstrukční prvky, funkční princip a možnosti použití hybridních kombinací přístrojů, jako je SPECT/CT, PET/CT a PET/MR.

Druhá kapitola se zaměřuje už konkrétně na neuroendokrinní tumory. V první části této kapitoly se tato práce věnuje epidemiologii NEN. Dále zmiňuje rizikové faktory vzniku NEN. Poté detailně popisuje nejnovější klasifikaci neuroendokrinních nádorů, která prošla řadou proměn v posledních několika letech, a definuje parametry pro určení předpokládané malignity nádoru. Následně se věnuje karcinoidovému syndromu, jehož výskyt je typický pro řadu hormonálně aktivních NEN. Dalším krokem je jejich rozdělení podle lokalizace. Tu dělí na dvě základní části, a to na NEN plic a GIT. Plicní NEN klasifikuje dle typu malignity a popisuje základní možnou symptomatiku a diagnostické metody. GIT NEN rozděluje podle částí trávicího traktu. Popisuje zastoupení NEN v jednotlivých oblastech a konkrétní typy podle hormonu jež produkují. Zmiňuje základní příznaky, jež mohou provázet tyto vyšetření.

Třetí kapitolou je samotná diagnostika NEN. Zde popisuje laboratorní možnosti vyšetření, bioptická vyšetření, endoskopická vyšetření pro snadno přístupné oblasti. Ze zobrazovacích metod informuje o uplatnění morfologických technik, jako je ultrazvuk, CT a MR. Dále popisuje expresi somatostatinových receptorů v NEN a jejich podtypy, které se využívají při zobrazovacích metodách založených na analozích somatostatinu. Následně popisuje konkrétní vyšetření nukleární medicíny pro NEN. Dělí vyšetření podle typu radiofarmak na radiofarmaka pro PET/CT a pro SPECT/CT.

V rámci PET/CT zmiňuje  $^{18}\text{F}$  – FDG a jeho využití u nádorů s vysokou proliferační aktivitou. Popisuje principy tohoto vyšetření, fyziologii vychytávání, přípravu pacienta, průběh vyšetření a posledním krokem je zhodnocení radiační zátěže pacienta. Následně se věnuje

somatostatinovým analogům vázaným na  $^{68}\text{Ga}$ , konkrétněji  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidům, přípravě pacienta před vyšetřením a základním důležitým informacím ke správnému provedení vyšetření. Zmiňuje využití této metody k stanovení Krenning skóre, určující smysl PRRT k léčbě konkrétního zkoumaného nádoru.

Poslední částí je SPECT/CT, které se zaměřuje na Tektrotyd a Octreoscan. Obě radiofarmaka fungují na principu SSTR zobrazování. Radionuklidy pro SPECT jsou v tomto případě  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  a  $^{111}\text{In}$ . Princip vyšetření je analogický. Rozdílná je však radiační dávka absorbovaná pacientem, která je u vyšetření Octreoscanem několikanásobně vyšší než u vyšetření Tektrotydem.

K tvorbě bakalářské práce bylo využito mnoho jak zahraničních, tak českých zdrojů, které mají vlastní postupy vyšetření. Různé standardy pro jednotlivá vyšetření se mohou lišit v závislosti na zemi či pracovišti, kde je vyšetření prováděno.

Vývoj zobrazovacích metod nukleární medicíny v oblasti neuroendokrinních nádorů se neustále rozvíjí a tento vývoj lze očekávat i do budoucna. Neustále se zlepšující přístroje, výpočetní technika, rozvíjející se umělá inteligence a vývoj nových radiofarmak může vést ke kvalitnějšímu zobrazení a rychlejšímu záchytu nemoci v raném stádiu.

## Referenční seznam zdrojů

### Bibliografické zdroje

Kupka, K., Kubinyi, J., & Šámal, M. (2015). *Nukleární medicína* (6. vydání (2. vydání v Nakladatelství P3K). P3K.

Koranda, P. (2014). *Nukleární medicína*. Univerzita Palackého v Olomouci.

Kubinyi, J., Sabol, J., & Vondrák, A. (2018). *Principy radiační ochrany v nukleární medicíně a dalších oblastech práce s otevřenými radioaktivními látkami*. Grada Publishing.

Ferda, J. ([2015]). *Inovativní zobrazovací metody*. Galén.

Sedláčková, E., & Bajčiová, V. ([2016]). *Neuroendokrinní nádory*. Maxdorf.

### Články

Yucel-Finn, A., Mckiddie, F., Prescott, S., & Bentley, R. (2023). *Farr's Physics for Medical Imaging*. Elsevier.

Gustav K. von Schulthess. (2016). *Molecular Anatomic Imaging: PET/CT, PET/MR and SPECT CT: Vol. Third edition*. Wolters Kluwer Health.

Radon toxicity. (2024, January 1). PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965992/>

Leoncini, E., Carioli, G., La Vecchia, C., Boccia, S., & Rindi, G. (2016). *Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis*. *Annals of Oncology*, 27(1), 68–81. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv505>

Rindi, G., Mete, Ö., Uccella, S., Basturk, O., La Rosa, S., Brosens, L. A., Ezzat, S., De Herder, W. W., Klimstra, D. S., Papotti, M., & Sylvania, L. (2022). *Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms*. *Endocrine Pathology*, 33(1), 115–154. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>

Noguchi, M., Furukawa, K. T., & Morimoto, M. (2020). *Pulmonary neuroendocrine cells: physiology, tissue homeostasis and disease*. *Disease Models & Mechanisms* (Print), 13(12). <https://doi.org/10.1242/dmm.046920>

Trucco, G., Righi, L., Volante, M., & Papotti, M. (2023). *Updates on lung neuroendocrine neoplasm classification*. *Histopathology*, 84(1), 67–85. <https://doi.org/10.1111/his.15058>

- Priyadarshini, S., Allison, D. B., & Chauhan, A. (2022). *Comprehensive assessment of somatostatin receptors in various neoplasms: A Systematic review*. *Pharmaceutics* (Basel), 14(7), 1394. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071394>
- Ramirez, R. A., Chauhan, A., Gimenez, J., Thomas, K., Kokodis, I., & Voros, B. A. (2017). *Management of pulmonary neuroendocrine tumors*. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* (Print), 18(4), 433–442. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9429-9>
- Sultana, Q., Kar, J., Verma, A., Sanghvi, S., Kaka, N., Patel, N., Sethi, Y., Chopra, H., Kamal, M. A., & Greig, N. H. (2023). *A Comprehensive review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, pathophysiology and management*. *Journal of Clinical Medicine*, 12(15), 5138. <https://doi.org/10.3390/jcm12155138>
- Liu, M., Popa, E., Finnerty, B. M., Fahey, T. J., & Zarnegar, R. (2020). *Clinicopathological features of gastroesophageal neuroendocrine neoplasms*. *Current Gastroenterology Reports* (Print), 22(10). <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00788-w>
- Pirasteh, A., Lovrec, P., & Bodei, L. (2021). *Imaging of neuroendocrine tumors: A pictorial review of the clinical value of different imaging modalities*. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* (Print), 22(3), 539–552.
- Zhang, P., Yu, J., Li, J., Shen, L., Li, N., Zhu, H., Zhang, S., Zhang, Y., Yang, Z., & Lu, M. (2018). *Clinical and Prognostic Value of PET/CT Imaging with Combination of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>18</sup>F-FDG in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms*. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2018, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/2340389>
- Surasi, D. S., Bhambhani, P., Baldwin, J., Almodovar, S., & O'Malley, J. P. (2014). *<sup>18</sup>F-FDG PET and PET/CT Patient Preparation: A Review of the literature*. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 42(1), 5–13. <https://doi.org/10.2967/jnmt.113.132621>
- Hennrich, U., & Benešová, M. (2020). *[<sup>68</sup>Ga]GA-DOTA-TOC: The first FDA-Approved <sup>68</sup>Ga-Radiopharmaceutical for PET imaging*. *Pharmaceutics*, 13(3), 38. <https://doi.org/10.3390/ph13030038>
- Burkett, B. J., Dundar, A., Young, J. R., Packard, A. T., Johnson, G. B., Halfdanarson, T. R., Eiring, R. A., Gansen, D. N., Patton, C., & Kendi, A. T. (2021). *How we do it: A multidisciplinary approach to <sup>177</sup>Lu DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy*. *Radiology*, 298(2), 261–274. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201745>

Piciu, D. (2017b). *Nuclear endocrinology*. In Springer eBooks. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-56582-8>

Budinský, M. (2024, April 10). 68Ga-DOTATOC. [www.MeDitorial.cz](http://www.MeDitorial.cz). <https://www.prolekare.cz/en/journals/czech-and-slovak-pharmacy/2021-4-10/68ga-dotatoc-128258>

Segaran, N., Devine, C., Wang, M., & Ganeshan, D. (2021). Current update on imaging for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World Journal of Clinical Oncology*, 12(10), 897–911. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i10.897>

Garai, I., Barna, S., Nagy, G., & Forgács, A. (2016). Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nuclear Medicine Review*, 19(2), 93–98. <https://doi.org/10.5603/nmr.2016.0019>

Zhu, W., Jia, R., Yang, Q., Cheng, Y., Zhao, H., Bai, C., Xu, J., Yao, S., & Huo, L. (2021). A prospective randomized, double-blind study to evaluate the diagnostic efficacy of 68Ga-NODAGA-LM3 and 68Ga-DOXA-LM3 in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors: compared with 68Ga-DOTATATE. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(5), 1613–1622. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05512-y>

Prado-Wohlwend, S., Del Olmo García, M. I., Bello-Arqués, P., & Merino-Torres, J. F. (2022). [177Lu]Lu-DOXA-TATE and [131I]MIBG Phenotypic Imaging-Based therapy in Metastatic/Inoperable Pheochromocytomas and Paragangliomas: Comparative results in a Single center. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.778322>

Agrawal, A., Rangarajan, V., Shah, S., Puranik, A., & Purandare, N. (2018). MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies. *The British Journal of Radiology/British Journal of Radiology*, 91(1091), 20180103. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180103>

Prado-Wohlwend, S., Del Olmo García, M. I., Bello-Arqués, P., & Merino-Torres, J. F. (2022). Response to targeted radionuclide therapy with [131I]MIBG AND [177Lu]Lu-DOXA-TATE according to adrenal vs. extra-adrenal primary location in metastatic paragangliomas and pheochromocytomas: A systematic review. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957172>

Özgüven, S., Fılızoglul, N., Kesim, S., Öksüzođlu, K., Ően, F., Öneő, T., İnanır, S., Turođlu, H. T., & Erdıl, T. Y. (2021). Physiological Biodistribution of <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE in Normal Subjects. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 30(1), 39–46. <https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2021.37268>

## Seznam zkratek

NEN	Neuroendokrinní neoplazie
GIT	Gastrointestinální trakt
SPECT	Jednofotonová emisní tomografie
PET	Pozitronová emisní tomografie
CT	Výpočetní tomografie
MR	Magnetická rezonance
T <sub>1/2</sub>	Poločas rozpadu
A	Aktivita
Bq	Becquerel
<sup>235</sup> U	Uran
<sup>99</sup> Mo	Molybden
<sup>123</sup> I	Jód
<sup>11</sup> C	Uhlík
<sup>13</sup> N	Dusík
<sup>15</sup> O	Kyslík
<sup>18</sup> F	Fluor
<sup>99m</sup> Tc	Technecium
<sup>68</sup> Ga	Galium
<sup>81m</sup> Kr	Krypton
T <sub>b</sub>	Biologický poločas
T <sub>ef</sub>	Efektivní poločas
2D	Dvou dimenzionální obraz
3D	Troj dimenzionální obraz
NaI(Tl)	Jodid sodný aktivovaný thaliem
MEN	Syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie
NETs	Neuroendokrinní tumory
NECs	Neuroendokrinní karcinomy
MiNEN	Smíšené neuroendokrinní-non-neuroendokrinní nádory
LNEN	Plicní NEN



TC	Typický karcinoid
AC	Atypický karcinoid
LCNEC	Velkobuněčné neuroendokrinní karcinoma
SCNEC	Malobuněčné neuroendokrinní karcinoma
Ki-67	Index proliferační aktivity
MC	Mitotická aktivita
G1/2/3	Grading (stupeň) nádoru
TNM	Tumor-nodus-metastáza
CS	Karcinoidový syndrom
PNB	Plicní neuroendokrinní buňky
EBUS	Endobronchiální ultrazvukové vyšetření
SSTR	Somatostatinové receptory
ACTH	Adrenokortikotropní hormon
ADH	Antidiuretický hormon
fpNEN	Funkční NEN pankreatu
VIPom	Nádor produkující vazoaktivní intestinální peptid
PPom	Nádor produkující Pankreatický polypeptid
jiNEN	Nádory jejunu a ilea
FDG	Fluorodeoxyglukóza
EC buňky	Enterochromafinní buňky
EANM	Evropská asociace nukleární medicíny
SUV	Standard uptake value
RF	Radiofarmakum
MBq	Megabecquerel
PRRT	Peptid receptorová radionuklidová terapie
Sv	Sievert
NM	Nukleární medicína
FNOL	Fakultní nemocnice Olomouc
i. v.	Intravenózní podání

## Seznam tabulek

Tabulka č. 1 Výběr základních radionuklidů používaných v NM (Kubinyi, 2018).....	13
Tabulka č. 2 Volba diagnostické metody podle typu nádoru .....	28

## Seznam obrázků

Obrázek č. 1 Porovnání vyšetření $^{18}\text{F}$ - FDG a $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.....	26
Obrázek č. 2 Porovnání celotělových projekcí u $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE a $^{68}\text{Ga}$ - NODAGA - LM3 .....	30
Obrázek č. 3 Přirozené vychytávání $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE .....	31
Obrázek č. 4 Meningioma na SPECT/CT Tektrotyd .....	34
Obrázek č. 5 Akumulace Tektrotydu z důvodu degenerativního onemocnění.....	34
Obrázek č. 6 Porovnání CT, Octreoscanu a $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE .....	38
Obrázek č. 7 Zobrazení přirozeného vychytávání MIBG.....	41