

Nukleárně medicínské vyšetřovací metody v onkologii

MUDr. Otakar Kraft, Ph.D.

Bakalářské studium

Katedra vyšetřovacích metod a biologie

Katedra zobrazovacích metod

Zdravotní a sociální fakulta Ostravské univerzity

Úvod

Nukleární medicína hraje v diagnostice a léčbě onkologických pacientů důležitou úlohu. Radionuklidové metody se uplatňují nejen v diagnostice a sledování onkologicky nemocných, ale také v terapii některých maligních chorob.

Maligní tumory se skládají z metabolicky aktivních buněk, jsou obvykle charakterizovány zvýšenou vaskularizací, zvýšeným krevním průtokem a zvýšenou energetickou spotřebou. Maligní buňky mohou na svém povrchu obsahovat ve zvýšené míře některé obecné buněčné antigeny nebo mohou být nositeli některých antigenů specifických. Kromě toho mohou obsahovat ve své buněčné membráně některé zvláštní receptory. Všechny tyto skutečnosti mohou být využity radionuklidovými metodami pro diagnostické zobrazování nebo pro cílenou terapii.

Vyšetřovací zobrazovací metody nukleární medicíny můžeme rozdělit na metody nespecifické (zobrazují poškození jiných tkání a orgánů tumorem) a na metody specifické (zobrazují přímo nádorovou tkáň).

Nespecifické metody

- scintigrafie jater pomocí ^{99m}Tc koloidů
- scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc fosfonátů
- scintigrafie štítné žlázy pomocí ^{99m}Tc pertechnetátu
- scintigrafie různých tumorů pomocí ^{99m}Tc MIBI
- scintigrafie tumorů ^{67}Ga citrátem
- scintigrafie kostní dřeně pomocí ^{99m}Tc koloidů nebo leukocytů
- scintigrafie sentinelové uzliny

Specifické metody

- $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG pro neuroendokrinní tumory
- ^{131}I pro diferencované karcinomy štítné žlázy
- ^{111}In -Octreotid pro tumory se somatostatinovými receptory
- monoklonální protilátky proti různým nádorovým antigenům značené ^{111}In , $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ nebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Diagnostika nádorů se prolíná téměř všemi oblastmi radionuklidové diagnostiky, zejména diagnostiky zobrazovací. Většina nádorů se na scintigrafickém obraze projeví ložiskovým výpadkem funkční tkáně (např. maligní nádor štítné žlázy, nádor ledviny, plíce, jater aj.). Některé nádory se naopak projevují ložiskem pozitivním (např. nádory mozku a plen mozkových, nádory kostí, metastázy karcinomu štítné žlázy pokud akumulují radiojód, z benigních nádorů např. nádory nadledvinky, většina hepatomů se projeví akumulací radiofarmaka v pozdní fázi cholescintigrafie a jiné).

Scintigrafie skeletu

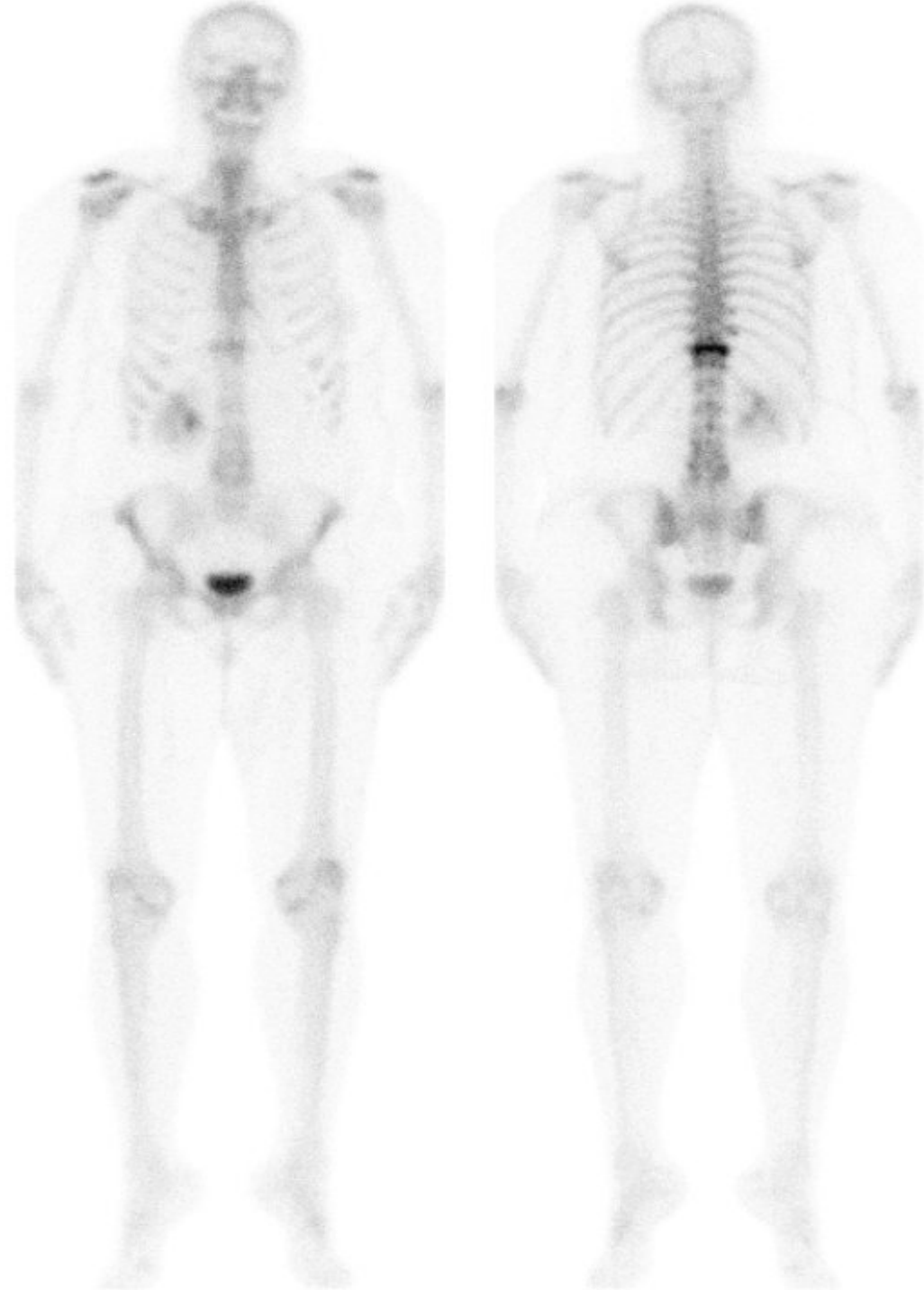
Účel

Vyšetření slouží k zobrazení
rozložení kostní přestavby

Indikace a kontraindikace

- Indikací je široké spektrum stavů s metabolickými změnami kostí. Typické indikace: podezření na metastázy do skeletu při maligních tumorech (včetně maligních tumorů skeletu), benigní nádory skeletu, diferenciální diagnostika ložiskových lézí zjištěných na rentgenovém snímku kosti, podezření na nepoznané fraktury, osteomyelitis, avaskulární nekrózy, artritidy, M. Paget, fibrózní dysplázie, algodystrofie, infarkty kostí, posouzení viability kostních štěpů, nejasné kostní bolesti, změny při systémových metabolických onemocněních (např. hyperparatyreóza).
- Relativní kontraindikací je gravidita (provedení jen z vitální indikace při minimalizaci aplikované aktivity RF) a laktace.

**Celotělové
scintigramy
52 letá žena s dg
Grawitzův tumor
levé ledviny,
stav po
nefrektomii,
stav po HY**

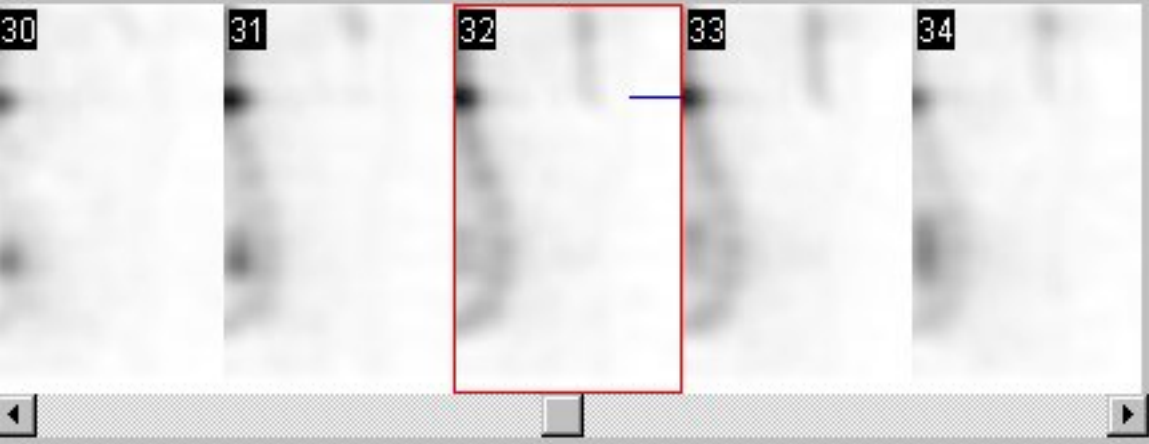


**Patol. nález
na rtg na Th
11**



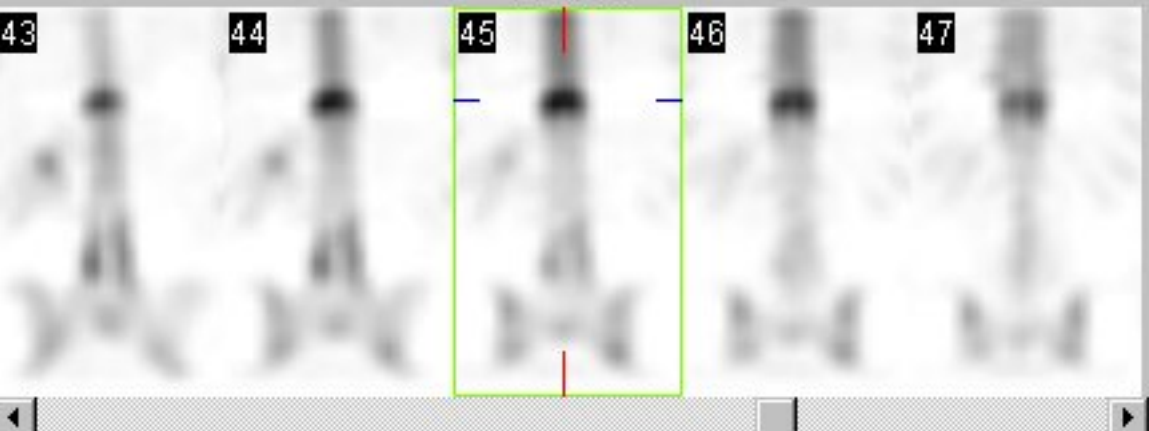
Right Left
Coronal
Posterior
Bottom to Top

Sagittal



Posterior Coronal
Top Bottom
Right to Left

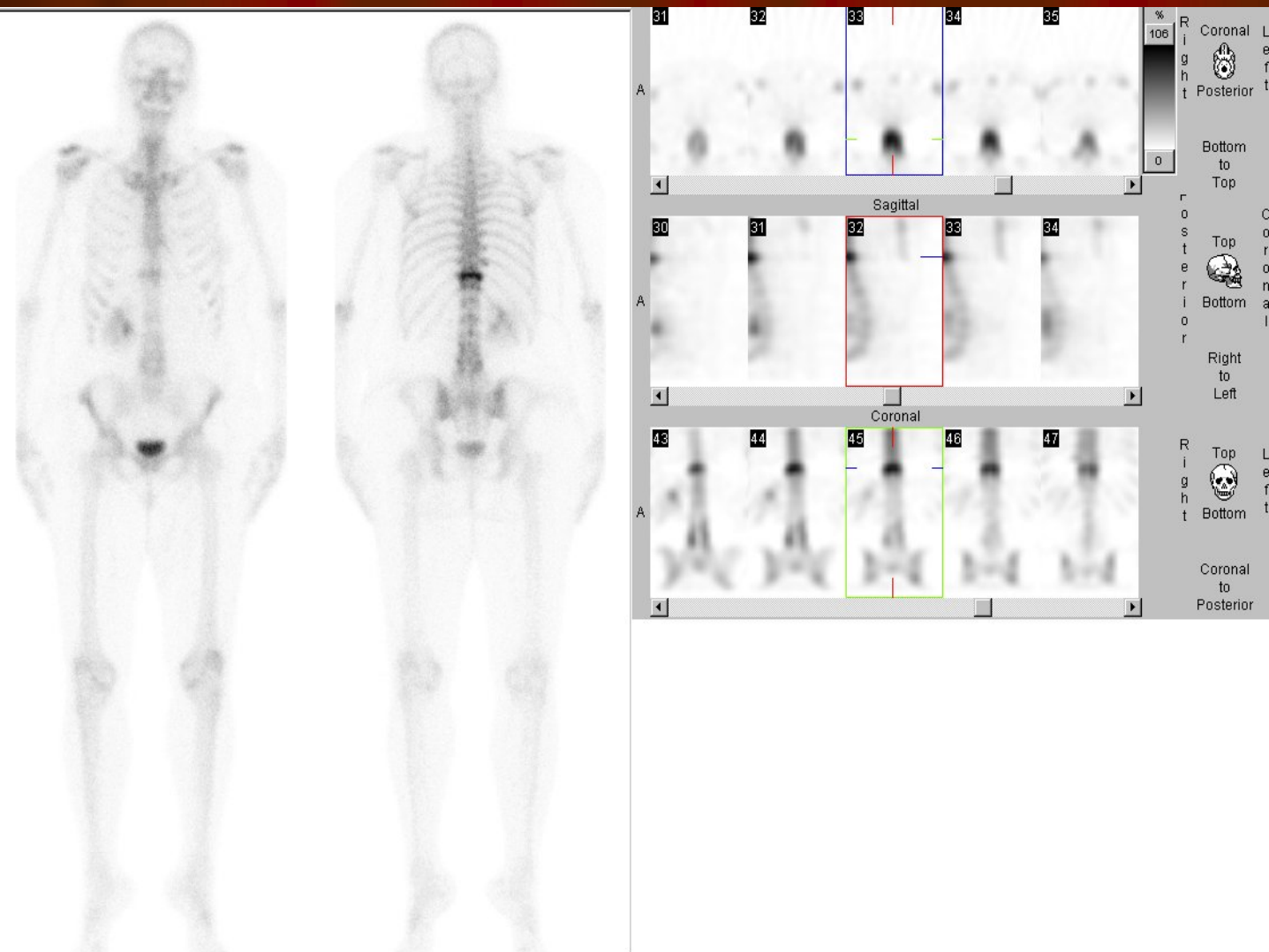
Coronal



Right Left
Top Bottom
Coronal to Posterior

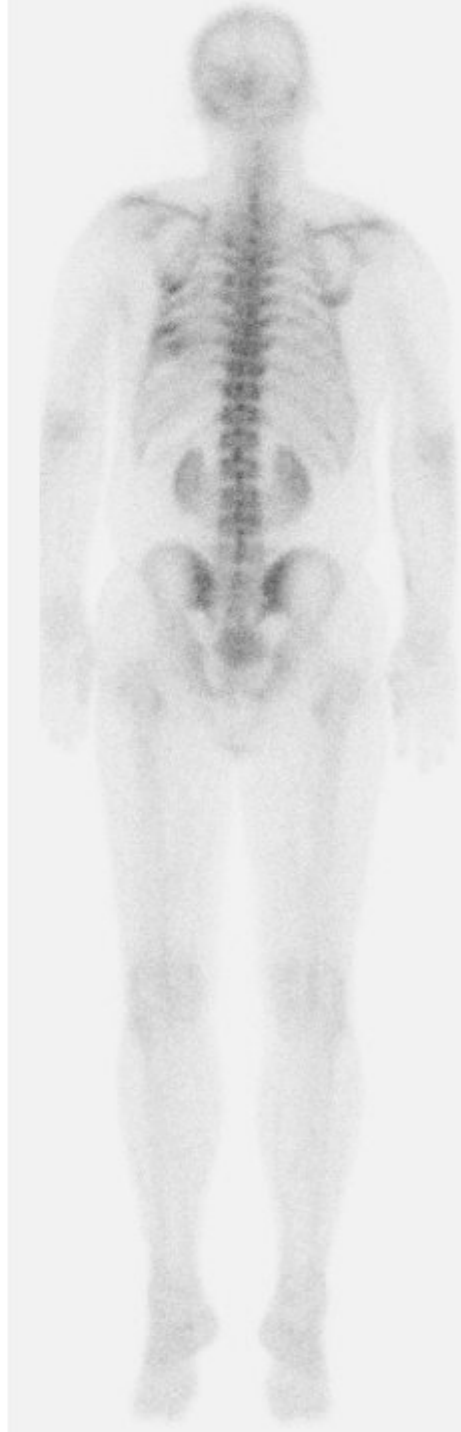
SPECT Th-L páteře u těžé pacientky

Postižení těla obratle Th11



**Celotěl. sc. +
SPECT Th-L
páteře u těžé
pacientky**

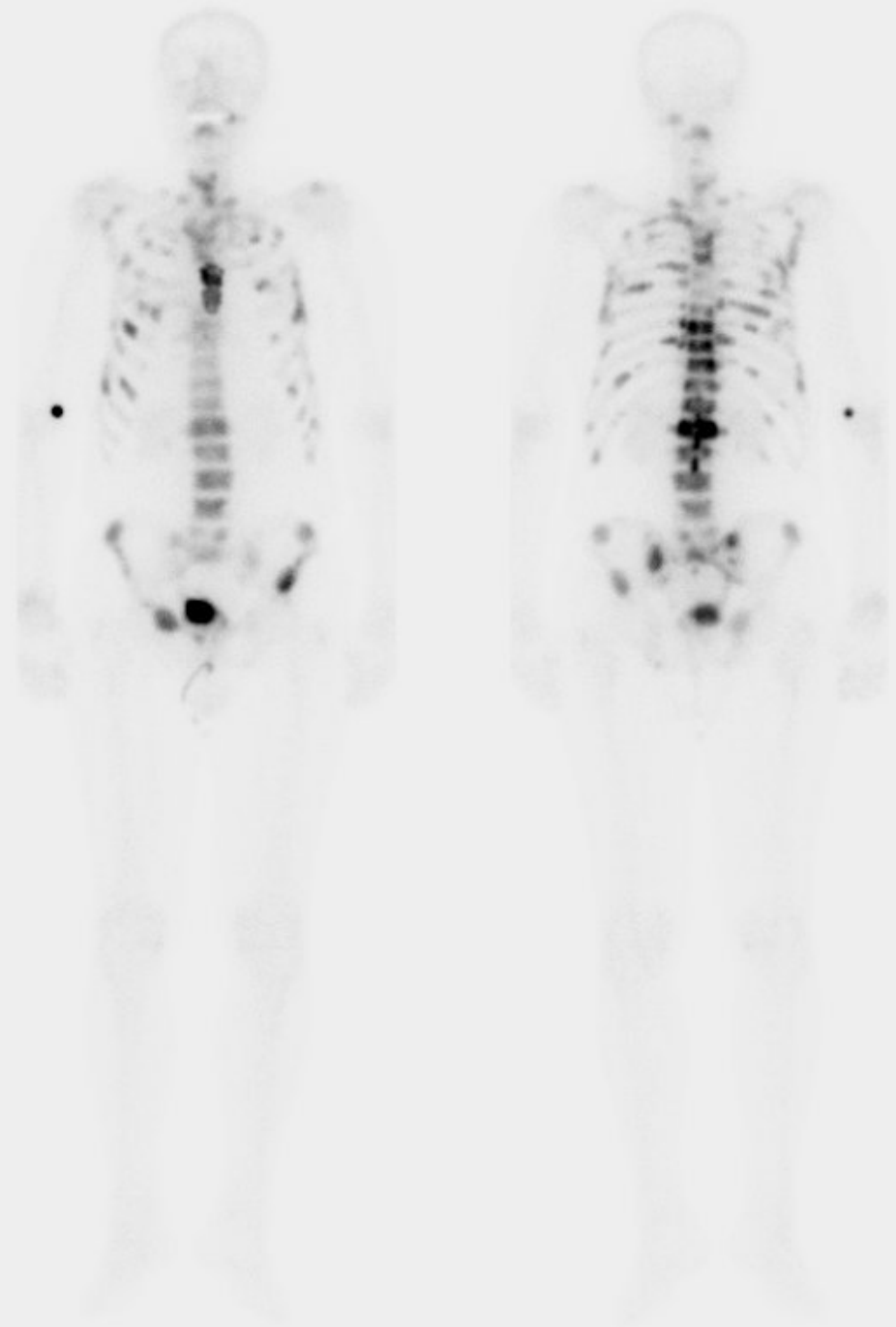
**Celotěl. sc.
Muž 42 roků s
dg osteosarkom
levé poloviny
mandibuly, stp
resekci**



**Dysplastická
fibroza
os. zygomatici,
os. sphenoid.
Meta ad CNS a
plic,
resekce levého
dolního plicního
laloku a zevní
ozáření levé
plíce**

Metastázy

Celotěl. sc.
75 letý muž s dg ca prostaty,
PSA nad 100, mnohočetné
kostní metastázy



Metastázy

Celotěl. sc.
69 letý muž
s dg ca prostaty,
mnohočetné
kostní metastázy

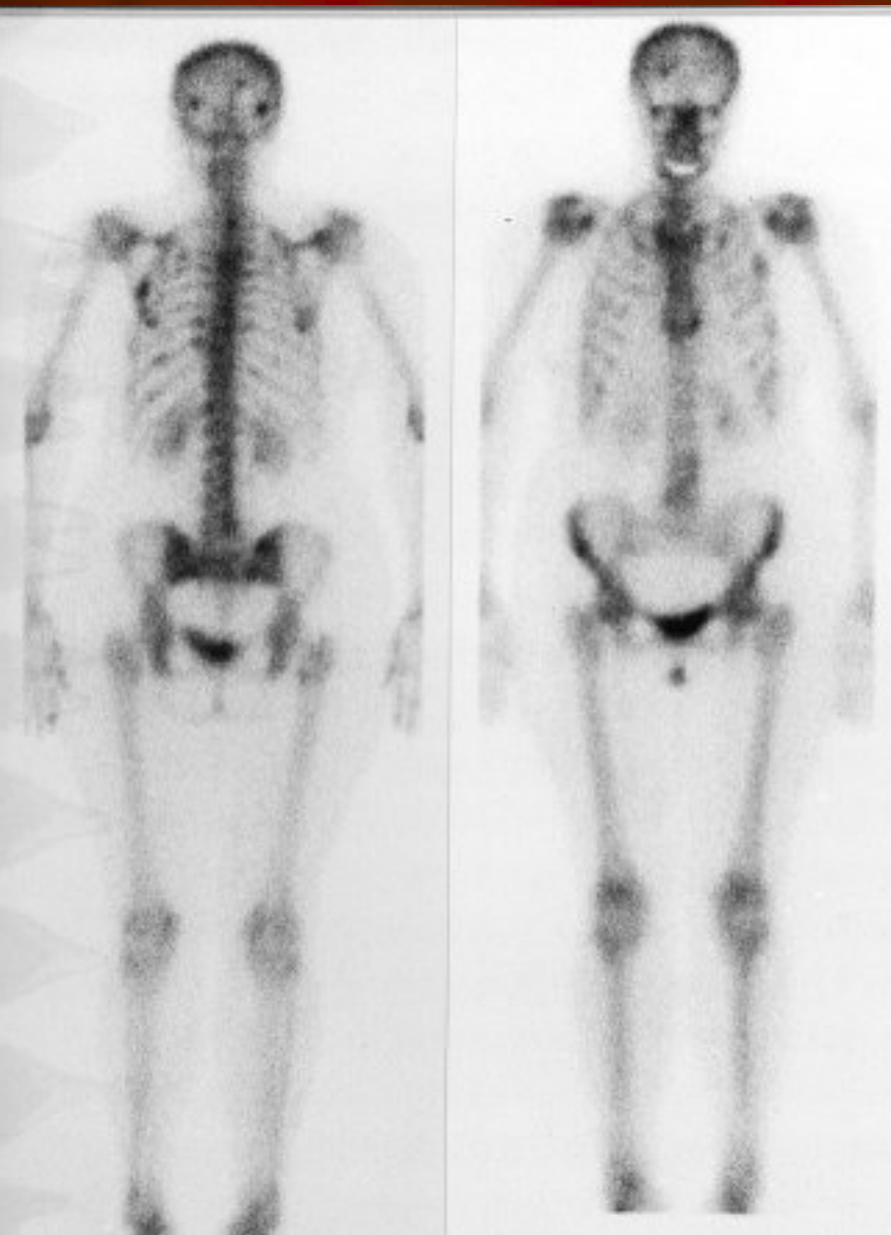


Anterior 2747K Duration: 818sec



Posterior 3267K Duration: 818sec

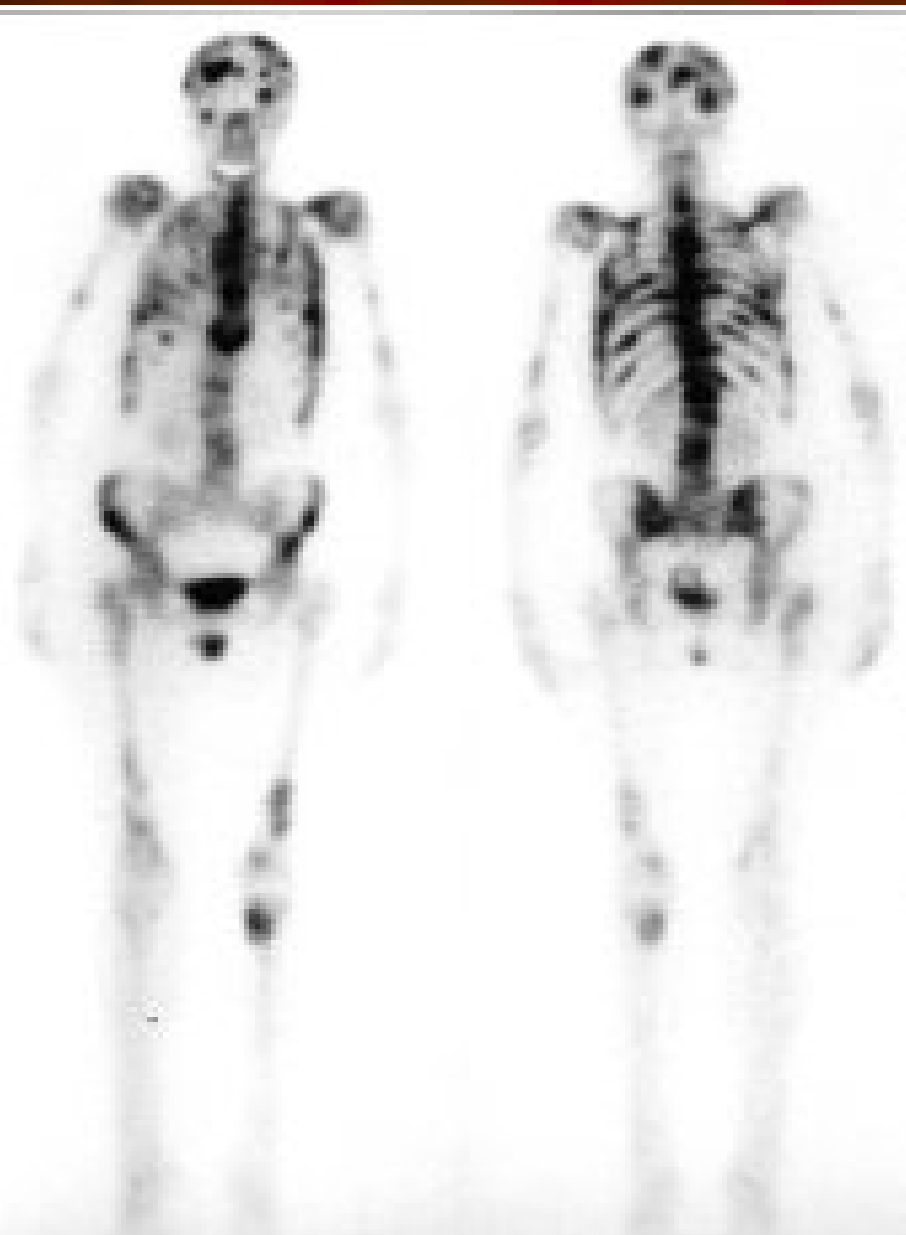
Progrese kostních metastáz



U 61leté ženy byl v roce 1996 pomocí rtg mamografie a biopsie dignostikován karcinom pravého prsu a provedena operace – segmentektomie. Po chirurgické léčbě byla poslána v březnu 1997 na naši kliniku na scintigrafii skeletu.

Je patrné několik patologických ložisek vyšší depozice radiaktivity v žebrech, lebce a velmi pravděpodobně i v páteři.

Progrese kostních metastáz



Pro prokázané kostní metastázy byla pacientka na radioterapeutické klinice léčena chemoterapií. Ke kontrolní scintigrafii skeletu byla odeslána v květnu 1997 – prokázali jsme jedno nové ložisko v SI skloubení.

Pacientka byla opakovaně léčena chemoterapií. Další scintigrafie skeletu byly provedeny v říjnu 1997, červenci 1998, dubnu 1999 a naposledy v únoru 2000 (*obr.*) s postupnou progresí nálezu, vznikem dalších kostních metastáz. Na posledním scintigramu z února 2000 jsou mnohočetná ložiska se zvýšenou osteoblastickou aktivitou v lebce, celé páteři, mnoha žebrech, prsní kosti, pánvi, obou pažních a stehenních kostech, lopatkách, levé kosti holenní.

Scintigrafie skeletu má hlavní význam pro prvotní **průkaz kostních metastáz** (především se zvýšenou osteoblastickou aktivitou, méně vhodný pro osteolytické léze), dále pro **monitorování efektu léčby**. Toto sledování však má určitá omezení. Na jedné straně mohou na kontrolních scintigramech metastázy „mizet“ – nemusí však jít o skutečnou anatomickou eliminaci metastáz, ale pouze o potlačení zvýšené osteoblastické aktivity v ložiscích. Naopak někdy při úspěšné léčbě dochází ke zvýšené depozici (zvýšený „kontrast“) v metastázách jako projev reparačních procesů.

V uvedeném případě opakované kostní scintigrafie v rozmezí tří let prokazují i přes několik kůr chemoterapie postupnou progresi kostních metastáz karcinomu prsu a tím nepříliš dobrou prognózu.

Radiofarmaka pro vyhledávání, lokalizaci a diagnostiku tumorů

I. Tumorafinní radiofarmaka (poskytují ve scintigrafickém obraze pozitivní kontrast)

1. **Radiojód** je střeďován diferencovanými nádory štítné žlázy (především folikulárním Ca) a asi v 75% i jejich metastázami v plicích a kostech. To má nejen diagnostický, ale hlavně terapeutický význam, protože i pokročilé procesy mají ještě naději na to, že nejen budou radiojódem objeveny (když rtg vyšetření je při tom často negativní), ale i úspěšně léčeny. Nediferencované tumory thyroidey (např. anaplastický Ca) zpravidla radiojód nestřeďují.

2. **Radiofosfor** byl pro přímý průkaz karcinomu mammy použit na počátku 50. let minulého století a pak rozšířen i na karcinom děložního čípku, žaludku, prostaty a očních tumorů, hlavně melanomů a také ke kontrole po extirpaci karcinomu kůže. To bylo v době, kdy se ještě pracovalo s Geiger-Müllerovou trubicí, která zvláště v očním lékařství musela mít miniaturní provedení. Zavedení scintigrafu a gamakamery vytlačilo použití radiofosforu.

3. **Radiostroncium** a fosfátové komplexy vstupují do minerálního metabolismu osteoplastických tumorů a umožňují časný průkaz kostních metastáz (např. karcinom mammy, prostaty), které ve vysokém procentu zůstávají rentgenologicky dlouho němé. Radiostroncium se již dnes nepoužívá především pro vysokou radiační zátěž.
4. **Radioaktivní fluor ^{18}F** pracuje na stejném principu (použití v PET).

5. **Radioaktivní gallium – citrát**

Jeho afinita k malignomům je menší než u předešlých radiofarmak. Hromadí se také v benigních granulomatosních „nádorech“ (které skutečnými nádory nejsou) (např. u sarkoidozy). V hilech a mediastinu jsou potom k nerozeznání od Hodgkinských lymfomů. Kromě toho se ^{67}Ga hromadí také v ohraničených zánětech a v abscesech. Afinita gallia k tumorům velmi závisí též na vitalitě nádoru. Aktinoterapie nebo podávání cytostatik tuto afinitu značně snižují.

K přímému průkazu a lokalizaci tumorů pozitivním kontrastem na podkladě větší prostupnosti membrán (např. krevně – mozkové bariéry), způsobené pravděpodobně posunem pH a na podkladě zvýšeného prokrvení nádorů slouží ještě některá další radiofarmaka.

6. **Pertechnetát $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$** u mozkových nádorů. Nevýhodou je jeho hromadění i v mozkovém abscesu, malácii (což je odumřelá mozková tkáň především po cévní mozkové příhodě), subdurálním hematomu, ohraničeném okrsku mozkového edému.
7. **Bleomycin** je antibiotikum s cytostatickým účinkem. Hromadí se do značné míry v některých nádorech. Značí se techneciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nebo kobaltem ^{57}Co , eventuálně také indiem ^{111}In . Ukázal se jako vhodný k průkazu bronchogenního karcinomu a jeho metastáz. Nevýhodou je jeho dosti velká toxicita.
8. **Citrát yterbia ^{169}Yb**
9. **Chlorid thalia ^{201}Tl**

II. Nepřímý průkaz nádorů (negativním kontrastem)

Vedle postupů in vitro stanovením onkofetálních antigenů má NM k dispozici některé další možnosti jak vyhledávat nebo lokalizovat nádory, a to negativním kontrastem, kdy výpadky a defekty na scintigramu mohou ukázat na tumor. Tento postup se nejčastěji osvědčuje v oblasti jater, do nichž metastazuje celá řada primárních nádorů. V místě metastázy (musí mít alespoň 2 cm v průměru) vidíme na scintigramu výpadek.

1. **Radioaktivní koloidy (dříve zlata ^{198}Au , dnes sirníku technecia nebo hydroxidu india)**, vzbudí při nalezení defektu v obraze podezření nejčastěji na metastázu. Výpadek radioaktivity může svědčit také pro jaterní absces nebo cystu. Cínatý nebo železnatý komplex značený $^{99\text{m}}\text{Tc}$ zobrazí (podobně jako koloid v játrech) celou funkční tkáň ledvin. Výpadek radioaktivity na scintigramu může znamenat maligní tumor, ale také cystu nebo chronickou pyelonefritidu. K diferenciální diagnóze provedeme dynamickou scintigrafii ledvin pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG3}$.

2. Makroagregáty albuminu značené ^{99m}Tc
zobrazí homogenním rozdělením radioaktivity
v plicích dobře perfundovanou plicní tkáň.
Výpadek, ložiskový defekt na scintigramu
může ukazovat na primární karcinom bronchu,
hlavně s lokalizací v hilu. Příčinou výpadku je
nejčastěji přímý tlak nádoru nebo zvětšených
mízních uzlin na přívodní arterii. Potvrzení
může přinést inhalační scintigrafie plic pomocí
aerosolového radiofarmaka tvořeného buď
sirným koloidem ^{99m}Tc nebo plynu kryptonu
 ^{81m}Kr .

3. **Selenomethionin** ^{75}Se se účastní látkové výměny trávicích enzymů pankreatu a vytváří proto negativní kontrast na scintigramu při tumoru nebo cystě slinivky břišní. Nevýhodou je dlouhý poločas fyzikální i biologický, z čehož plyne větší radiační zátěž nemocného. Dnes se již neužívá.

4. **Koloidní radiozlato ^{198}Au , dnes koloid značený $^{99\text{m}}\text{Tc}$** podané podkožně nebo intrakutánně do spádové oblasti mízních uzlin vykreslí normálně celý příslušný mízní systém. Výpadek v tomto systému, tj. funkce uzliny, ukazuje buď na nádor, především metastázu v mízní uzlině (např. karcinomu mammy), ale může to být i následek zánětu, jindy fyziologická asymetrie uzlin.

5. **Erytrocyty značené ^{99m}Tc** a potom alterované teplem, mohou při scintigrafii sleziny přispět k nepřímému průkazu tumoru v levém hypochondriu, jestliže je na scintigramu defekt ve slezině, která může být zvětšená (splenomegalie).

Obecné indikace a zobrazování nádorů metodami NM

- primární zjištění (detekce) jeho přítomnosti
- stanovení jeho stadia (staging) před zvolením terapeutické strategie
- sledování nemocných (follow – up) s nádorem během a po terapii
- ověření akumulace Rf v tumoru před podáním Rf s terapeutickým efektem
- využití radionuklidového zobrazení nádoru jako prognostického parametru
- určení místa pro punkční biopsii

Způsoby zobrazování nádorů metodami NM

- Zobrazování nádorů založené na nespecifických mechanismech - využívá nespecifických Rf akumulujících se v nádorech mnoha různými mechanismy (např. zvýšenou afinitou značených bílkovinných nosičů k nádorům, zvýšenou permeabilitou cév, zvýšenou nádorovou perfuzí, vazbou na buněčné mitochondrie.)
- Metabolické zobrazování a detekce neuroendokrinních nádorů - využívá tzv. metabolických Rf s aktivní koncentrací v různých nádorech (např. ^{131}I v diferencovaných karcinomech štítné žlázy) nebo s fixací v neurosekrečních granulech (např. ^{123}I -MIBG).

- Zobrazování somatostatinových a jiných receptorů - zobrazování hormonálních receptorů obsažených v některých nádorech pomocí radionuklidem značených peptidů
- Radioimunoscintigrafie - umožňuje zobrazit nádor po aplikaci radionuklidy značených protilátek nebo jejich fragmentů, které se navážou na nádorové antigeny (tzv. radioimunodetekce).

Dvoudetektorová kamera E.CAM Siemens



Detekce neuroendokrinních nádorů

Neuroendokrinní systém je systém mající vztah jak k nervovému systému tak k hormonům. Neuroendokrinní nádory (NET) jsou vzácné, většinou pomalu rostoucí tumory odvozené z neuroendokrinních buněk v různých orgánech. Nádory mají podobné histologické rysy, znaky na úrovni ultrastruktury i biochemické vlastnosti. Uchovávají si antigenní profil normálních neuroendokrinních buněk.

NET mají zvláštní biologické vlastnosti, jako je produkce biologicky aktivních peptidů, pomalý růst, v určitých případech familiární výskyt a schopnost vychytávat a dekarboxylovat prekurzory aminů (proto byl starší název pro neuroendokrinní systém APUD systém – amine precursors uptake and decarboxylation). Dnes je termín APUD nahrazen pojmem difúzní neuroendokrinní systém (DNES).

DNES je disperzně lokalizován v gastroenteropankreatickém neuroendokrinním systému, tj. v gastrointestinální sliznici a v oblasti endokrinního pankreatu. Dále se nachází v myokardu, v respiračním systému, v nadledvinkách, ve štítné žláze, lymfatické tkáni, urogenitálním systému a v kůži.

Mnoho buněk neuroendokrinního systému se nachází ve střevech a v CNS (v hypofýze, hypotalamu, epifýze), ale také ve štítné žláze a v C-buňkách produkujících kalcitonin, v příštítných těliscích a v placentě. NET se vyskytují v nejrůznějších lokalizacích, protože složky difúzního endokrinního systému se vyskytují prakticky ve všech tkáních, ale převažujícím místem výskytu je trávicí ústrojí včetně pankreatu, v respiračním traktu, nadledvinkách, štítné žláze, vaječnicích, varlatech, kůži a retroperitoneu.

NET jsou odvozeny z kmenových buněk nebo z diferencovaných neuroendokrinních buněk. Tumory mají typický histologický obraz, přítomnost charakteristických sekrečních produktů a cytoplazmatických proteinů. jejich tendence k malignizaci je různá podle jejich histologické povahy. Výskyt NET je nízký, každoročně je u nás diagnostikováno asi 150 až 200 případů karcinoidu.

Některé z nich jsou zjištěny jako náhodný nález při apendektomii. NET se vyskytují buď izolovaně jako sporadické NET, anebo vzácněji jsou součástí mnohočetné endokrinní neoplazie, jako je např. medulární karcinom štítné žlázy a feochromocytom.

Mezi neuroendokrinní nádory řadíme: gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory (gastrinomy, glukagonomy, inzulinomy, somatostatinomy, VIPomy, karcinoidy), medulární karcinom štítné žlázy, nádory dřeně nadledvin (feochromocytom), určité nádory thymu a malobuněčné karcinomy plic.

Nejpočetnější skupinu NET tvoří gastroenteropankreatické nádory. Tvoří zhruba 2% všech maligních nádorů GIT. Karcinoidy představují asi polovinu NET. Mezi neurální neuroendokrinní nádory řadíme: neuroblastom, ganglioneuroblastom, ganglioneuron, feochromocytom a paragangliom.

Tumory	Procento výskytu
Karcinoidy (všechny lokalizace)	< 50 %
Gastrinomy	25 %
Inzulinomy	15 %
VIPomy	6 %
Glukagonomy	3 %
Ostatní	< 1 %

Diagnostika NET

Somatostatinová receptorová scintigrafie

U této diagnostické metody je používáno somatostatinové analogon octreotid značené izotopem ^{111}In a konjugované s dietyltriaminopentaoctovou kyselinou (^{111}In -DTPA-D-Phe-octreotid, DTPAOC). Tato látka se zkráceně nazývá ^{111}In -pentetreotid. Jeho výhodou je snadná příprava a skutečnost, že se neakumuluje v horní části břicha, takže nedochází k interferenci se zobrazením případného nádoru této oblasti. ^{111}In -pentetreotid má poměrně dlouhý poločas rozpadu a může být využit k detekci nádorové tkáně nesoucí somatostatinové receptory za 24 hodin a 48 hodin, tedy i poté, co radioaktivita pozadí je vlivem renální exkrece značeného octreotidu již minimální.

Jde o neinvazivní vyšetření, využívající vazbu somatostatinového analoga na buněčné somatostatinové receptory a v důsledku této vazby vychytání transportovaného radiofarmaka na buňky tkání, nesoucí tyto receptory.

Výsledek vyšetření je nejcennější, je-li vychytaná radioaktivita v tumoru vysoká, s nízkou aktivitou pozadí.

Mezi faktory ovlivňující tuto podmínku (lesion-background ratio) patří: počet a denzita dostupných receptorů, afinita radiofarmaka k receptorové populaci, schopnost radiofarmaka proniknout k nádoru a fyziologická aktivita receptorů v blízkosti nádoru. Úroveň detekce je pak ovlivněna technickými faktory, úrovní přístrojové techniky a zkušenostmi hodnotícího personálu.

Somatostatinové receptory jsou přítomny na neuroendokrinních nádorech a na povrchu buněk jiných nádorů, např. u některých typů karcinomů prsu a u lymfomů. nejvyšší senzitivity je dosaženo aplikací nejméně 200MBq ^{111}In -pentetreotidu, ale v diagnostice NET postačuje aplikace kolem 120 MBq.

Značený pentetreotid je vylučován v nezměněné formě převážně ledvinami, za 24 hodin po podání je 90% podaného množství vyloučeno močí. ^{111}In -pentetreotid je málo akumulován v játrech, žlučových cestách a ve střevech. Indiem značený octreotid je distribuován v hypofýze, štítné žláze, ledvinách, ve slezině, v močovém měchýři a v menším rozsahu probíhá biodistribuce v játrech, střevech a ve žlučníku.

V intestinálním traktu se radiofarmakon objevuje u 25% nemocných po 4 hodinách po aplikaci. V 85% případů je po 24 hodinách zobrazeno celé střevo, přičemž podání laxativ podporuje odstraňování intestinální radioaktivity.

Pozitivita scintigrafie znamená především přítomnost zvýšené denzity receptorů, nikoli automaticky maligní proces. Zvýšená hustota somatostatinových receptorů není specifická pouze pro NET. Pozitivitu nacházíme i u dalších neoplazií jako jsou tumory hypofýzy, malobuněčný karcinom plic, meningeomy, lymfoproliferativní choroby (hodgkinské i nehodgkinské lymfomy) nebo tumory vycházející z neurální trubice (medulární karcinom, feochromocytom, neuroblastom). Pozitivitu somatostatinové receptorové scintigrafie (SRS) nacházíme i u některých nenádorových lézí – u granulomů a u lézí při autoimunitních onemocněních.

Způsob vyšetření

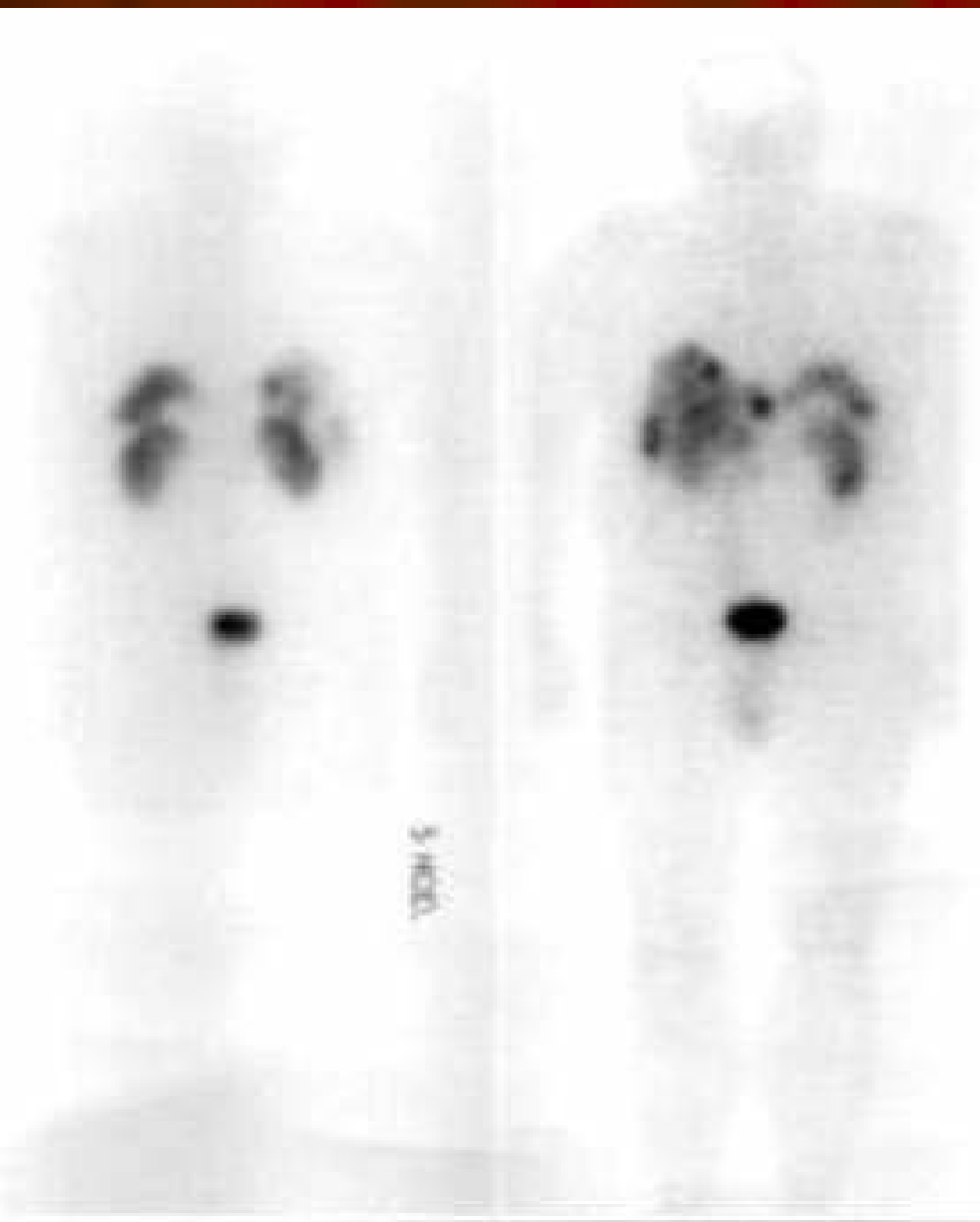
Značený pentetreotid se aplikuje ráno první den vyšetření v jediné i.v. injekci, obvykle v dávce 110 MBq pro planární zobrazení. Pacient se navečer vyprázdí pomocí laxativa. První scintigrafické zobrazení se provede asi za 24 hodin po aplikaci radiofarmaka. Většinou se provede scan ještě za dalších 24 hodin, protože nelze s jistotou odlišit aktivitu ve střevním obsahu od aktivity v nádorové tkáni.

V případě, že se použije metoda SPECT, zvýší se senzitivita vyšetření. Celotělové vyšetření dovoluje lokalizovat nejen primární tumor, ale i případné metastázy. Vyšetření se nedoporučuje provádět u pacientů s renální insuficiencí.

Asi 80% i.v. aplikovaného ^{111}In -pentetreotidu se vyloučí během 24 hodin a 90% během 48 hodin. V játrech se vychytává 2% radiofarmaka za 24 hodin a ve slezině 2,5% za 24 hodin.

Senzitivita octreotidové scintigrafie v detekci karcinoidů je 87%, gastroenteropankreatických endokrinních nádorů 60-70%, gastrinomů 79%, inzulinomů 50%, nádorů hypofýzy 76%, medulárních karcinomů štítné žlázy pouze 34% (specifická - 95%). Větší roli zde hrají jiná radiofarmaka jako ^{201}Tl chlorid, $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, značené somatostatinové analogy (např. ^{111}In -pentetreotid) a event. značené anti-CEA monoklonální protilátky.

Karcinoidy



60 letý pacient s karcinoidem
tenkého střeva

Celotělová scintigrafie v zadní a
přední projekci 5 hod.
po aplikaci OctreoScanu
zjištěné metastatické postižení
jater a okolí pankreatu

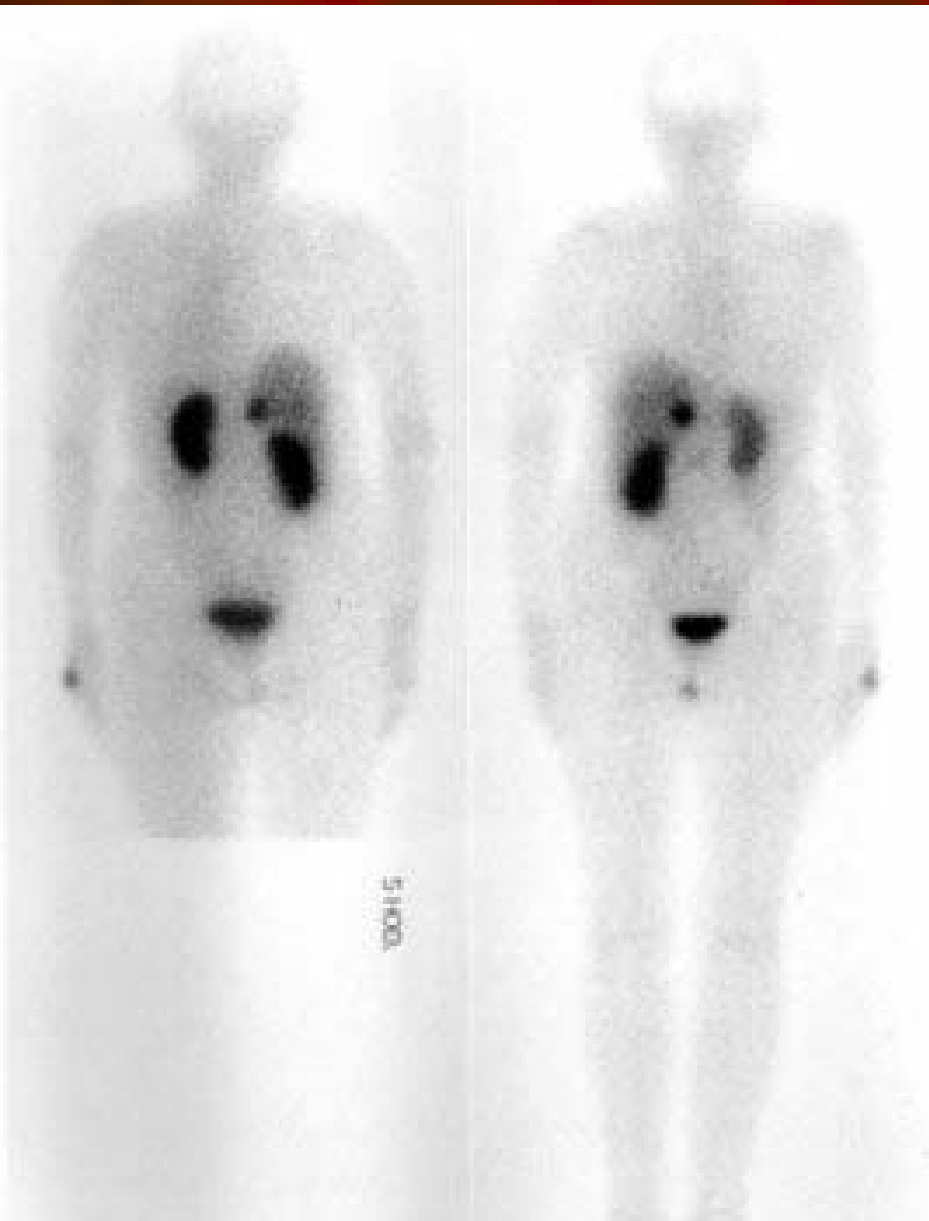


AP

24 HOD.

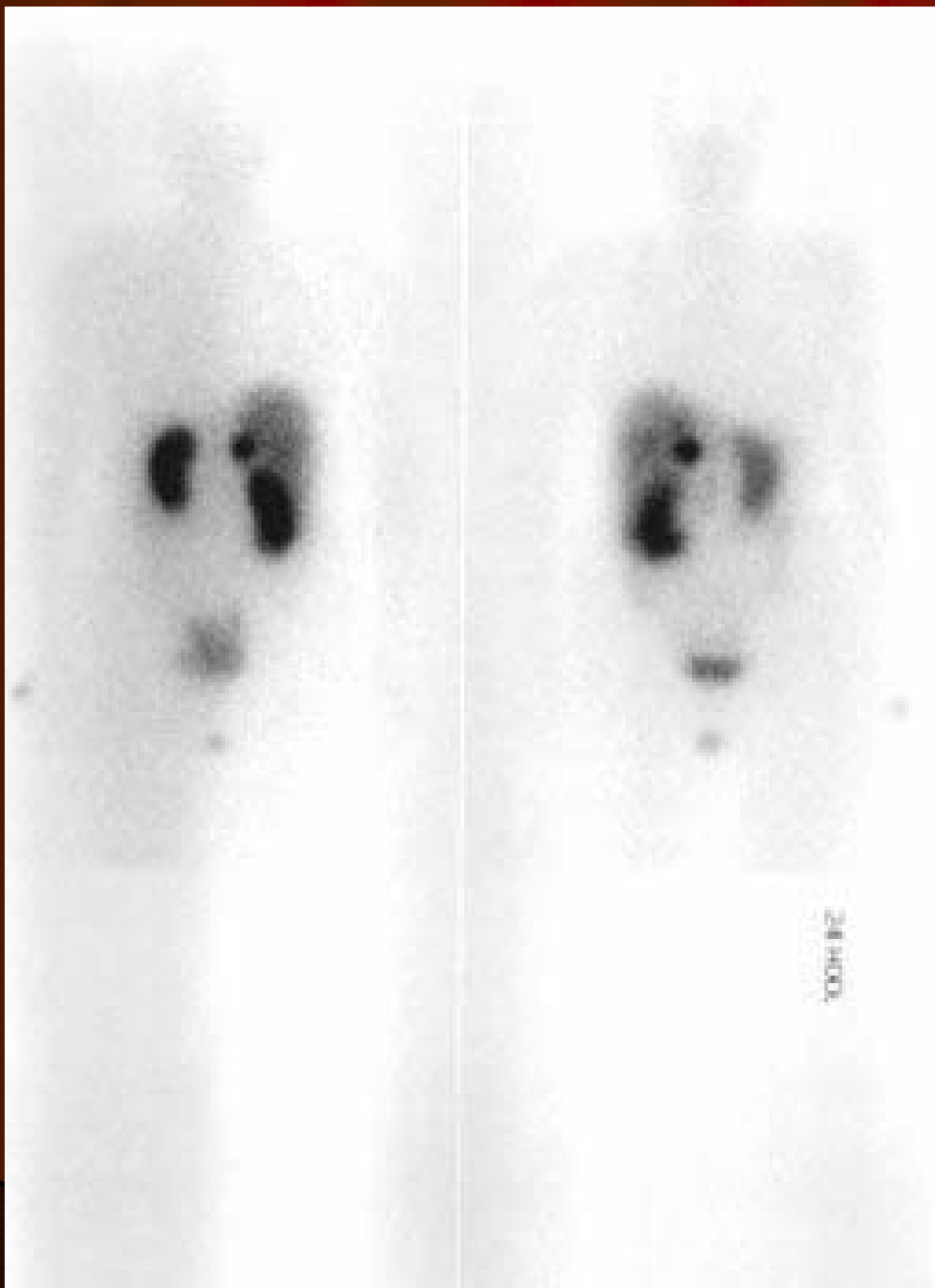
Statická scintigrafie břicha
v přední projekci 24 hod.
po aplikaci OctreoScanu

Karcinoidy



60 letá nemocná s karcinoidem
ilea

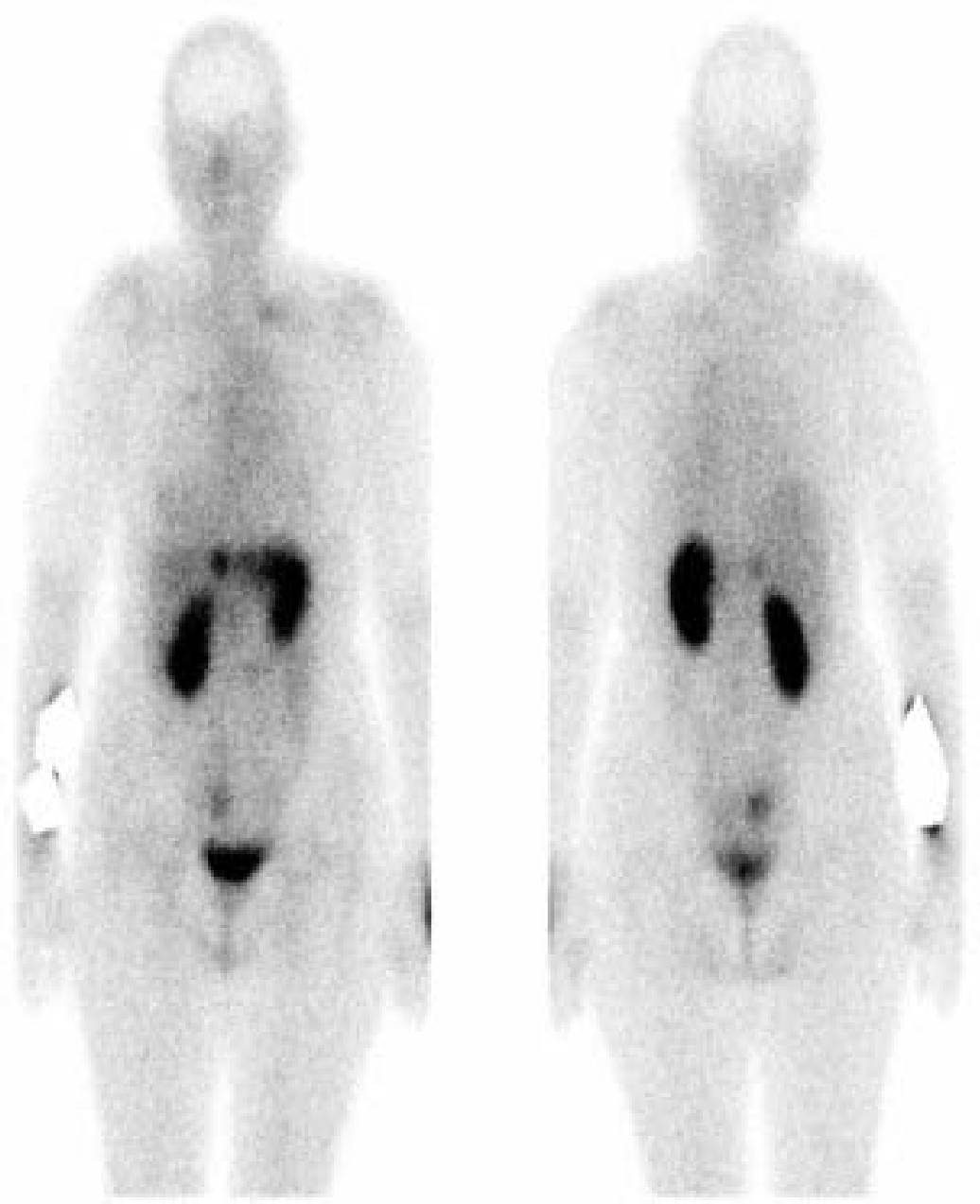
Celotělová scintigrafie v zadní a
přední projekci 5 hod.
po aplikaci OctreoScanu



60 letá nemocná s karcinoidem
ilea

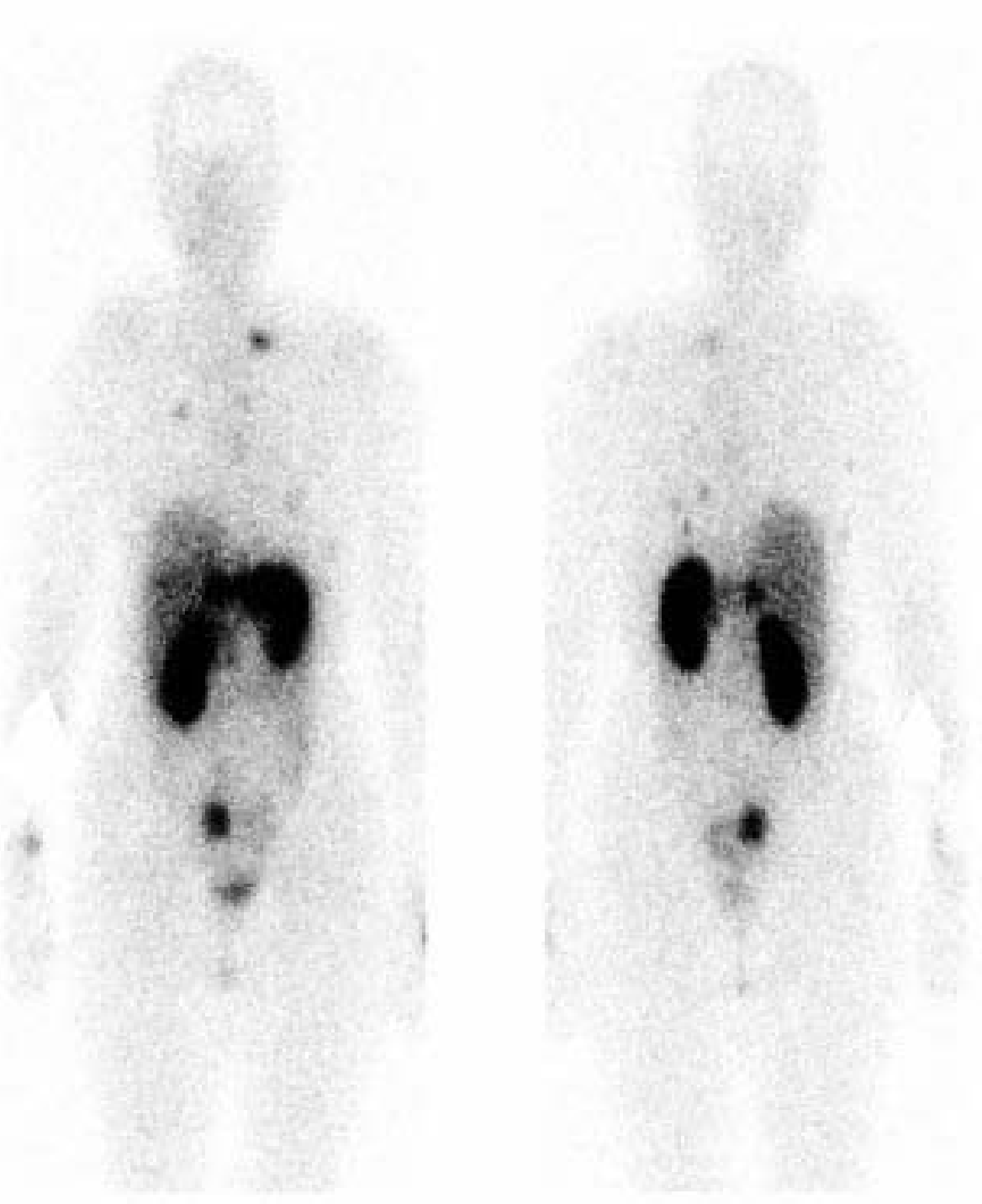
Celotělová scintigrafie v zadní a
přední projekci 24 hod.
po aplikaci OctreoScanu

Scintigrafické vyšetření
Octreoscanem potvrdilo
přítomnost jedné metastázy v
mediální části pravého jaterního
laloku.

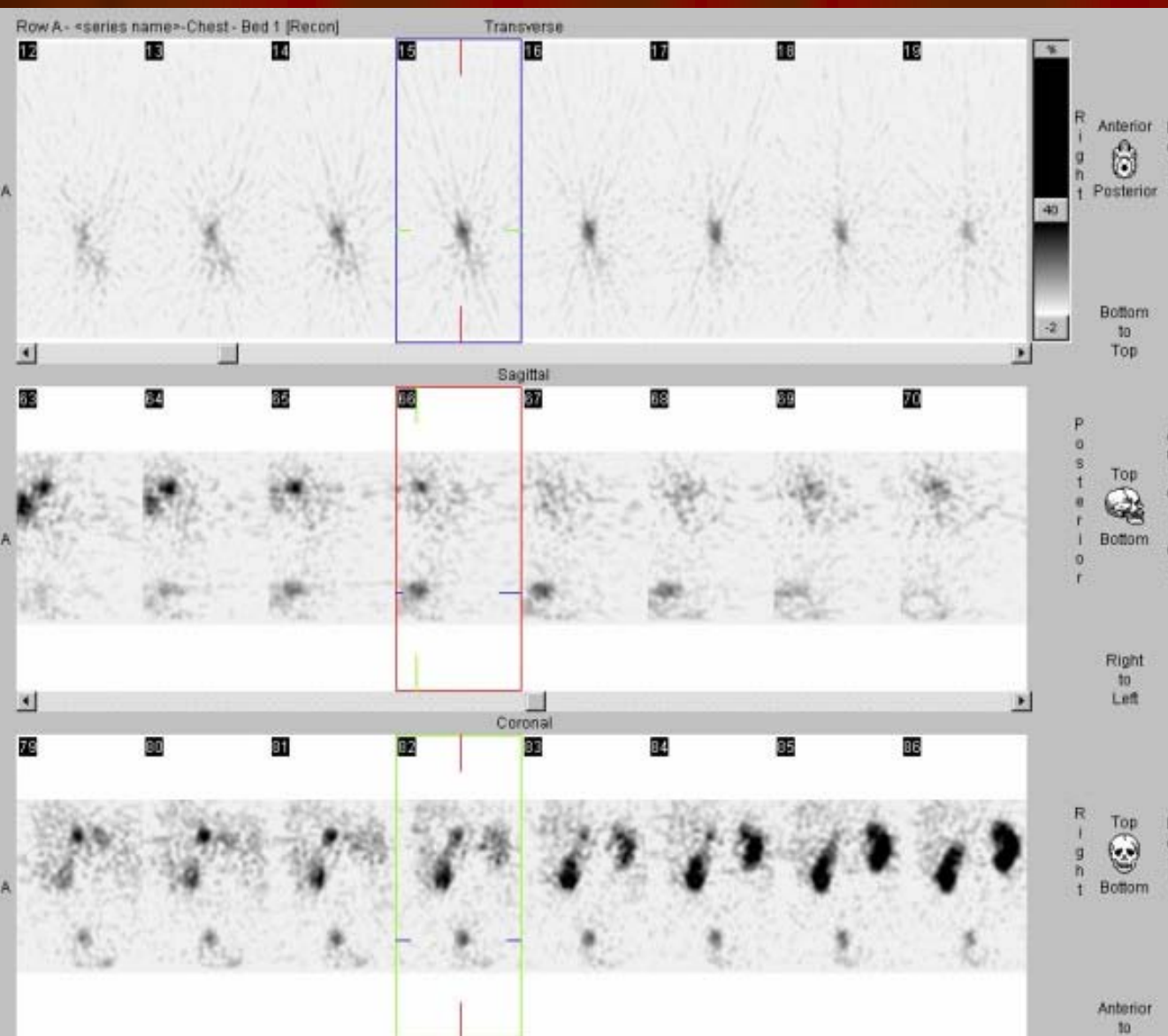


Stejná pacientka s karcinoidem
ilea za 4 roky, nyní 64 letá

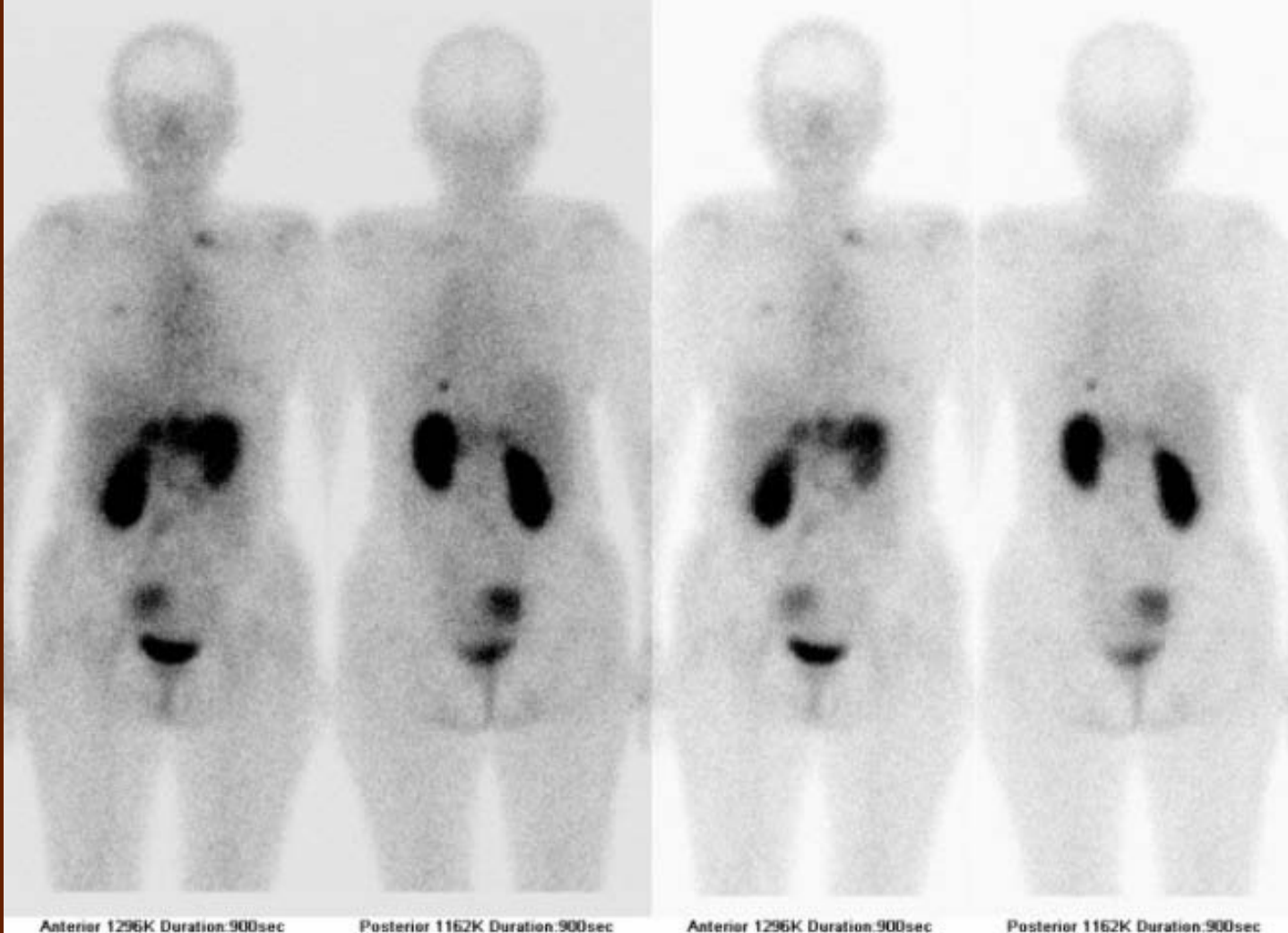
Celotělová scintigrafie v přední a
zadní projekci 5 hod. po aplikaci
OctreoScanu



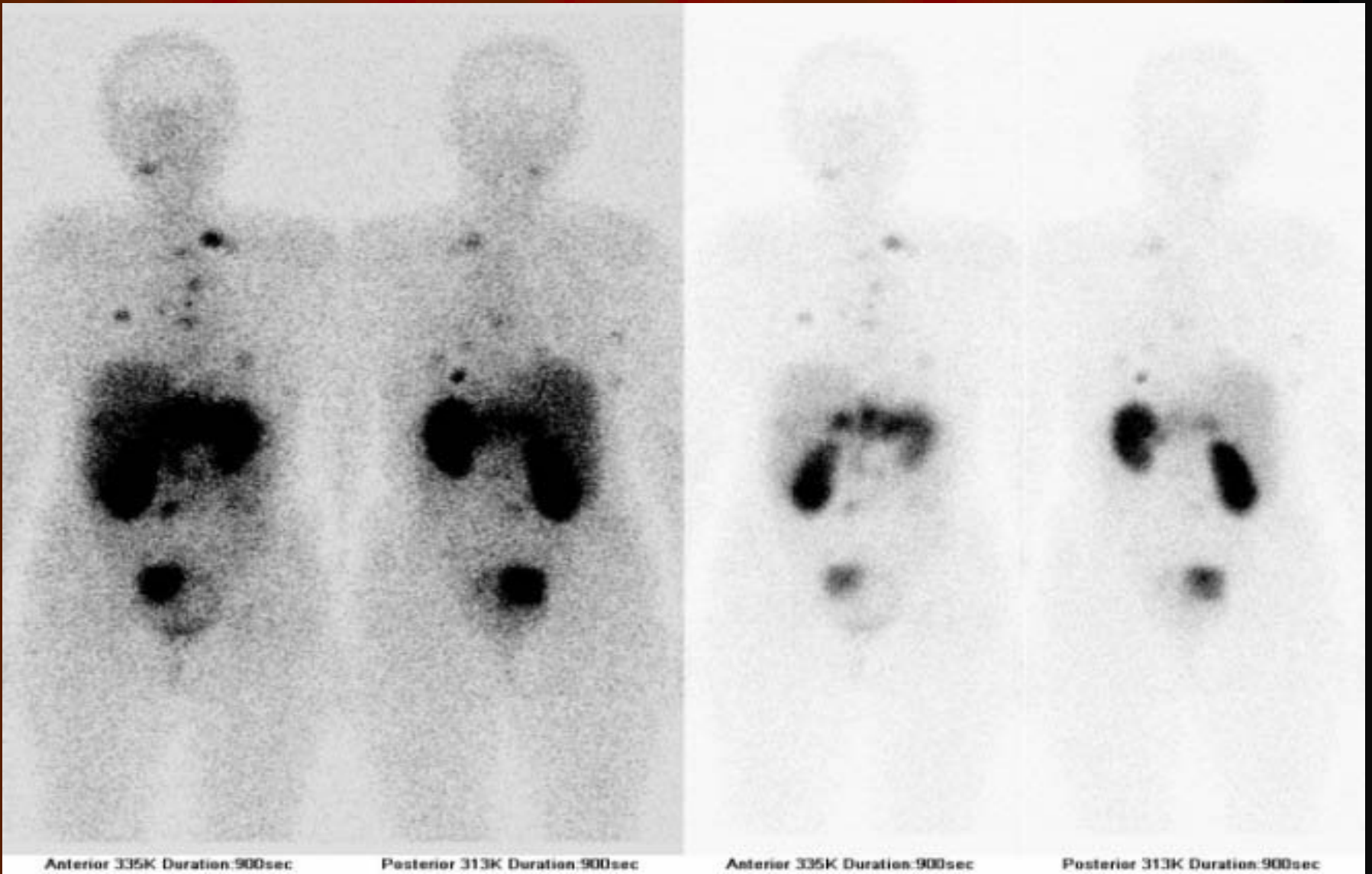
Celotělová scintigrafie v přední a zadní projekci 24 hod. po aplikaci OctreoScanu. Vyšetření Octreoscanem potvrdilo přítomnost mnohočetných metastáz karcinoidu ilea v mediální části pravého jaterního laloku, retroperitoneu, levém nadklíčku, v hrudníku (v plicích?).



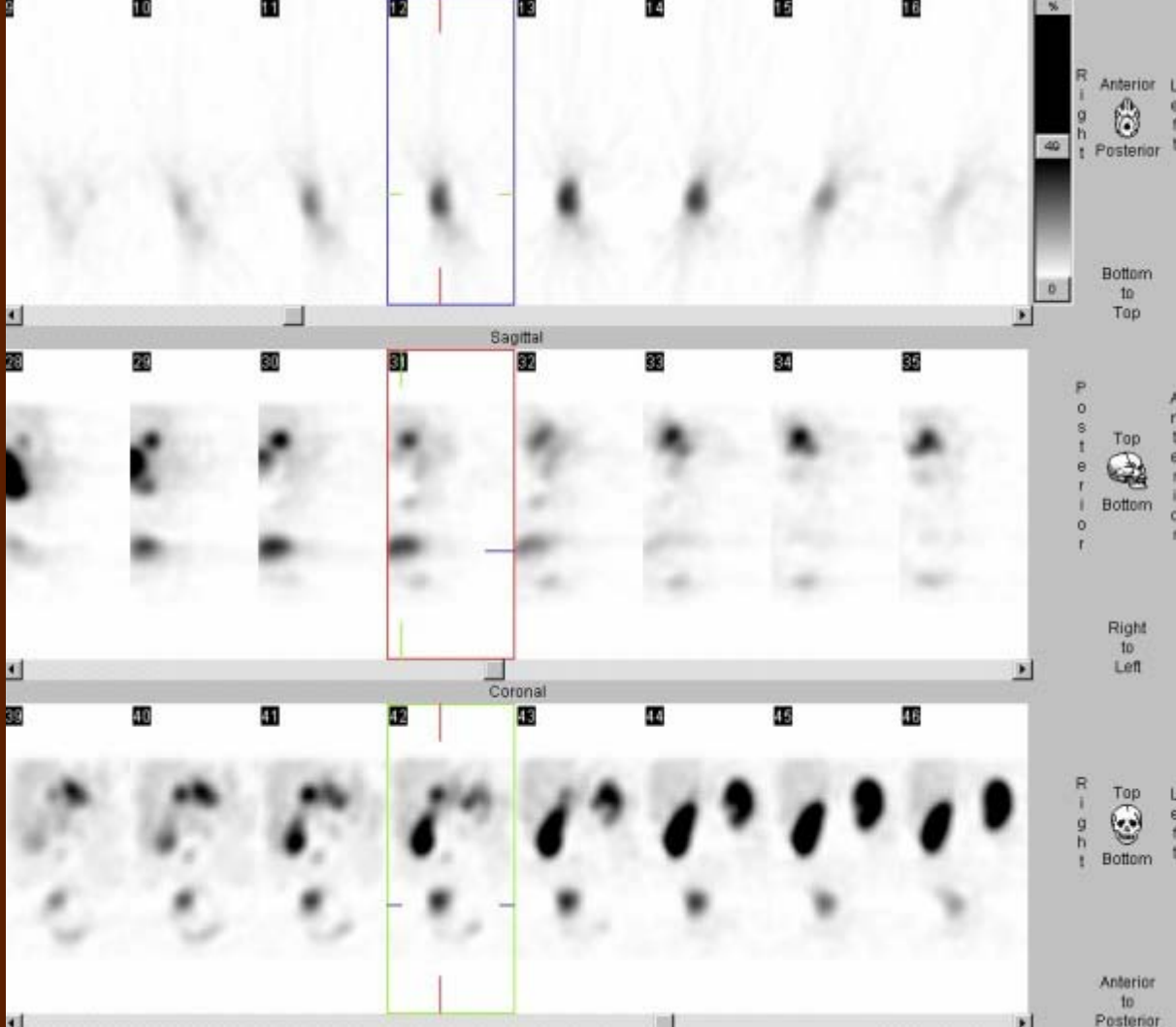
SPECT břicha 24 hod. po apl. OctreoScanu. Horní řada: transverzální řezy, střed. řada: sagitální řezy, dolní řada: koronální řezy.



Vyš. za další rok
Celotělová scintigrafie v přední a zadní projekci 5 hod. po aplikaci OctreoScanu

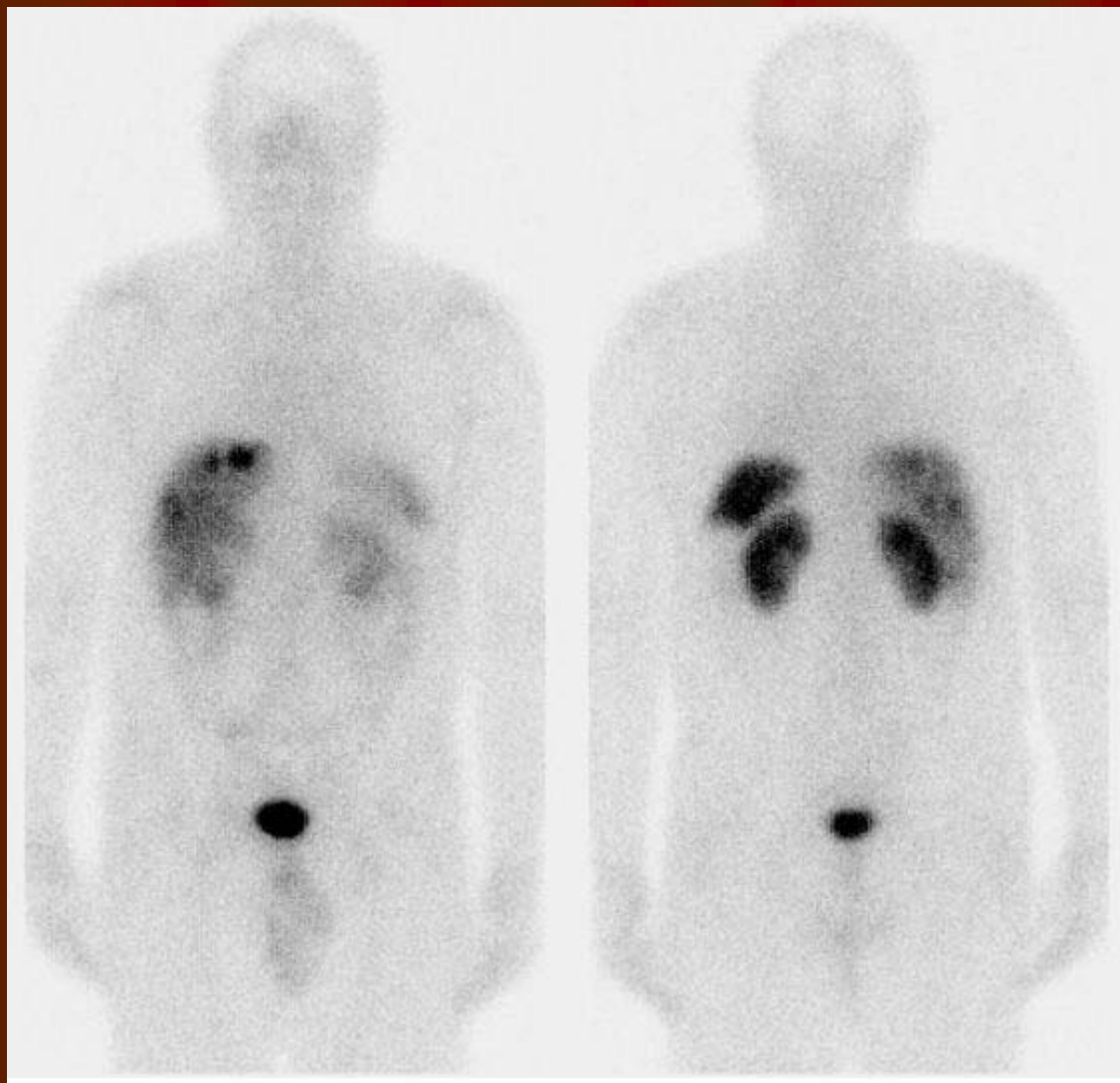


Celotělová scintigrafie v přední a zadní projekci 24 hod. po aplikaci OctreoScanu



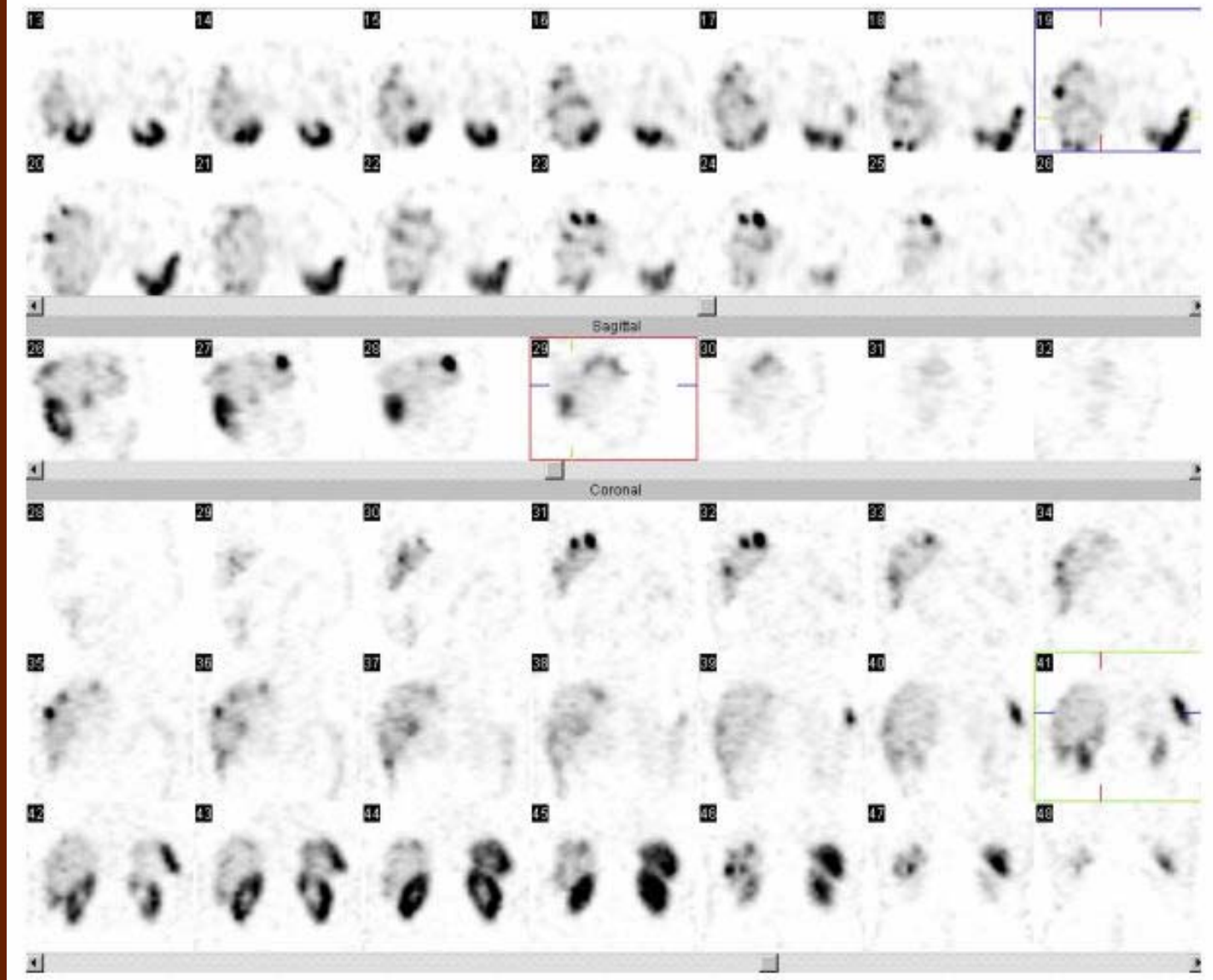
SPECT břicha 24 hod.
po aplikaci
OctreoScanu. Horní
řada: transverzální řezy,
střední řada: sagitální
řezy, dolní řada:
koronální řezy

Od ledna 2005 od posledního scintigrafického vyšetření dochází opět k progresi onemocnění.

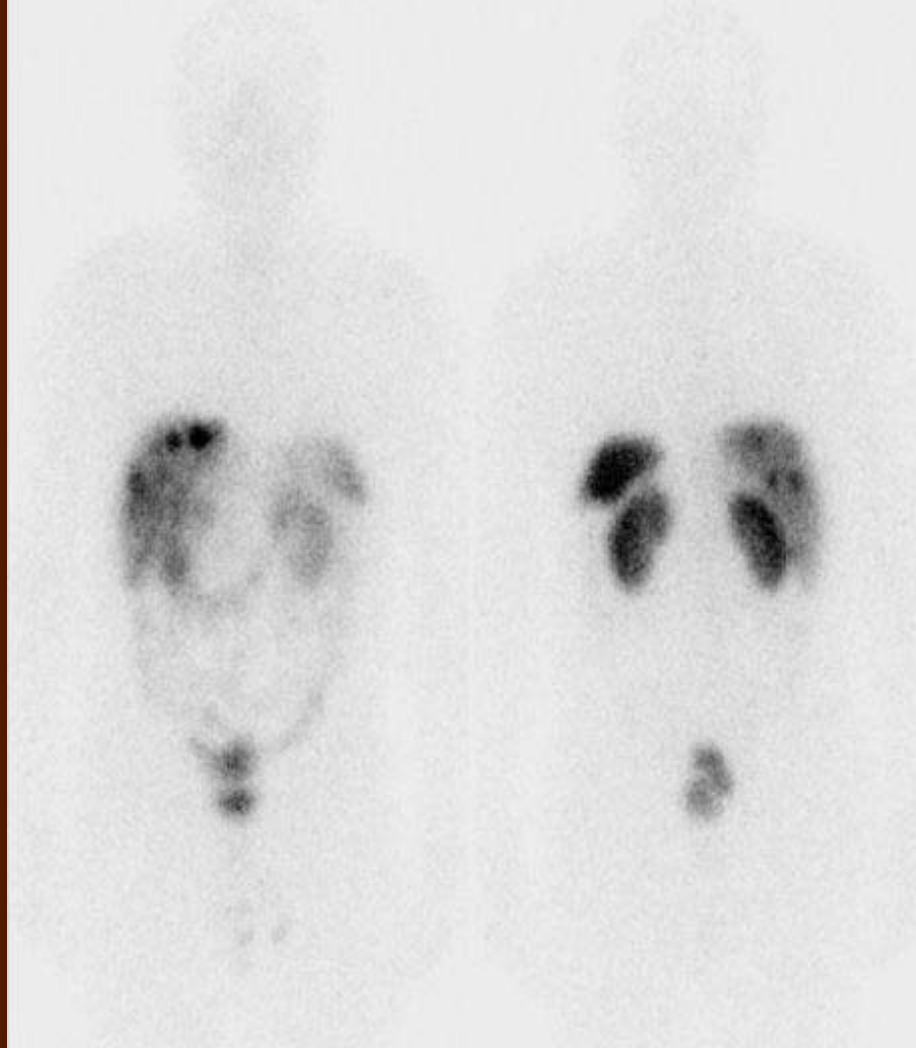


58 letý pacient s prokázanými jaterními metastázami karcinoidu ilea byl scintigraficky vyšetřen k vyloučení nebo potvrzení dalších metastáz kvůli rozhodnutí o nasazení arteriální chemoterapie metastatického postižení jater.

Celotělová scintigrafie v přední a zadní projekci 5 hod. po aplikaci OctreoScanu



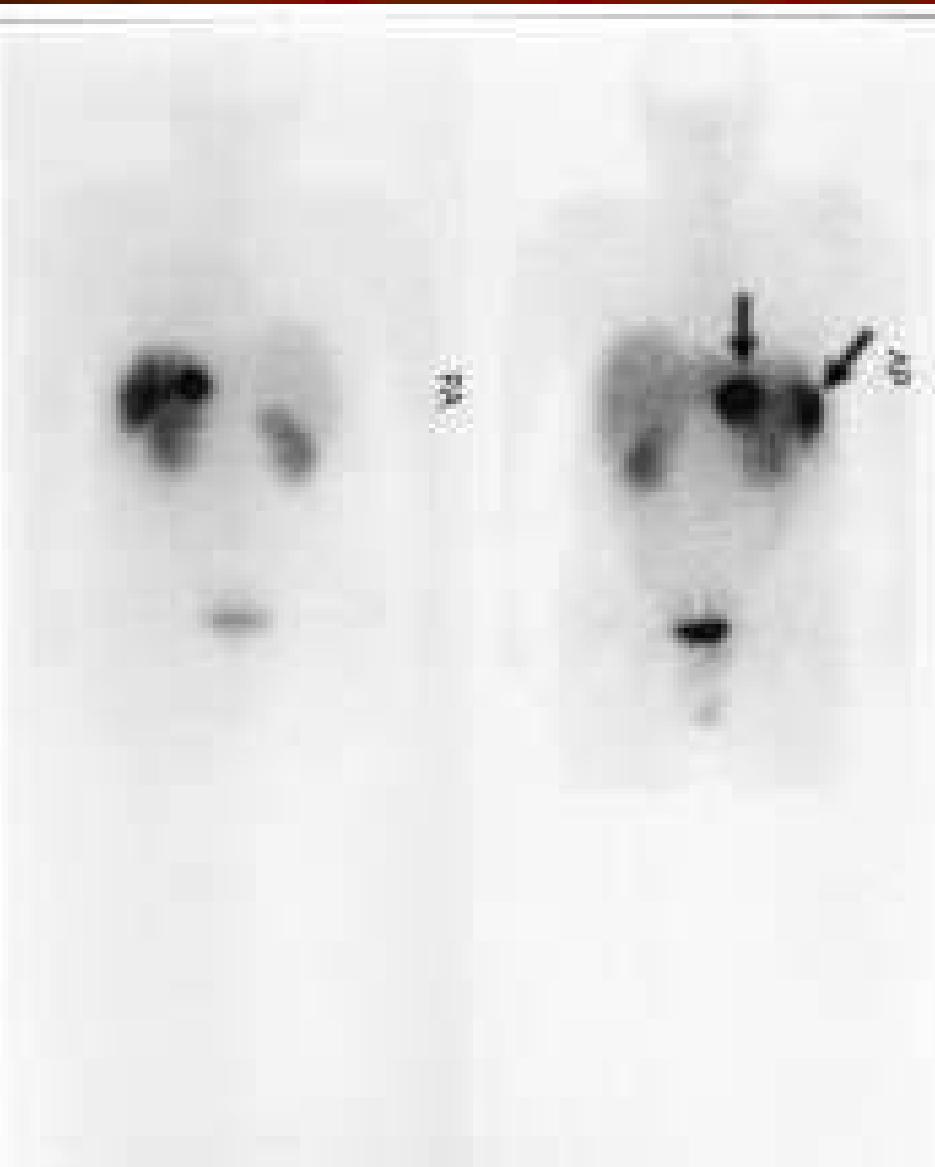
SPECT břicha 5 hod. po aplikaci OctreoScanu Horní 2 řady: transverzální řezy, Třetí řada: sagitální řezy, dolní 3 řady: koronální řezy



Celotělová scintigrafie v
přední a zadní projekci
24 hod. po aplikaci
OctreoScanu

Vyš. Octreoscanem potvrdilo přítomnost mnohočetných jaterních metastáz karcinoidu ilea především ve ventrální, laterální a dorzální části pravého jaterního laloku. Jinde metastázy nezjištěny. Tím se pro onkologa otevírá možnost pro použití regionální chemoterapie cestou a.hepatica. Při zjištění metastáz i mimo játra by byla indikována systémová chemoterapie. Vyšetření Octreoscanem je cenným a důležitým diagnostickým postupem, jehož výsledek ovlivní výběr terapeutického postupu.

Gastrinomy

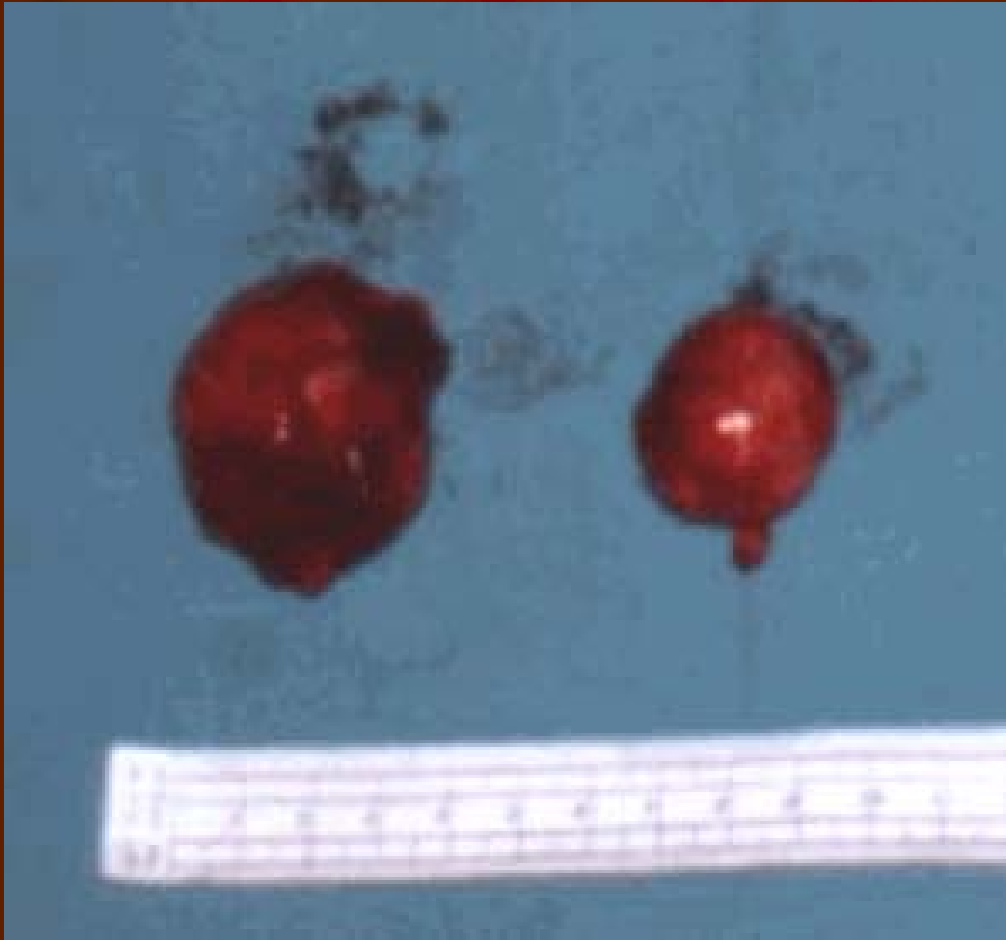


38 letý pacient - gastrinomy pankreatu

Celotělová scintigrafie v zadní a přední projekci 24 hod. po aplikaci OctreoScanu

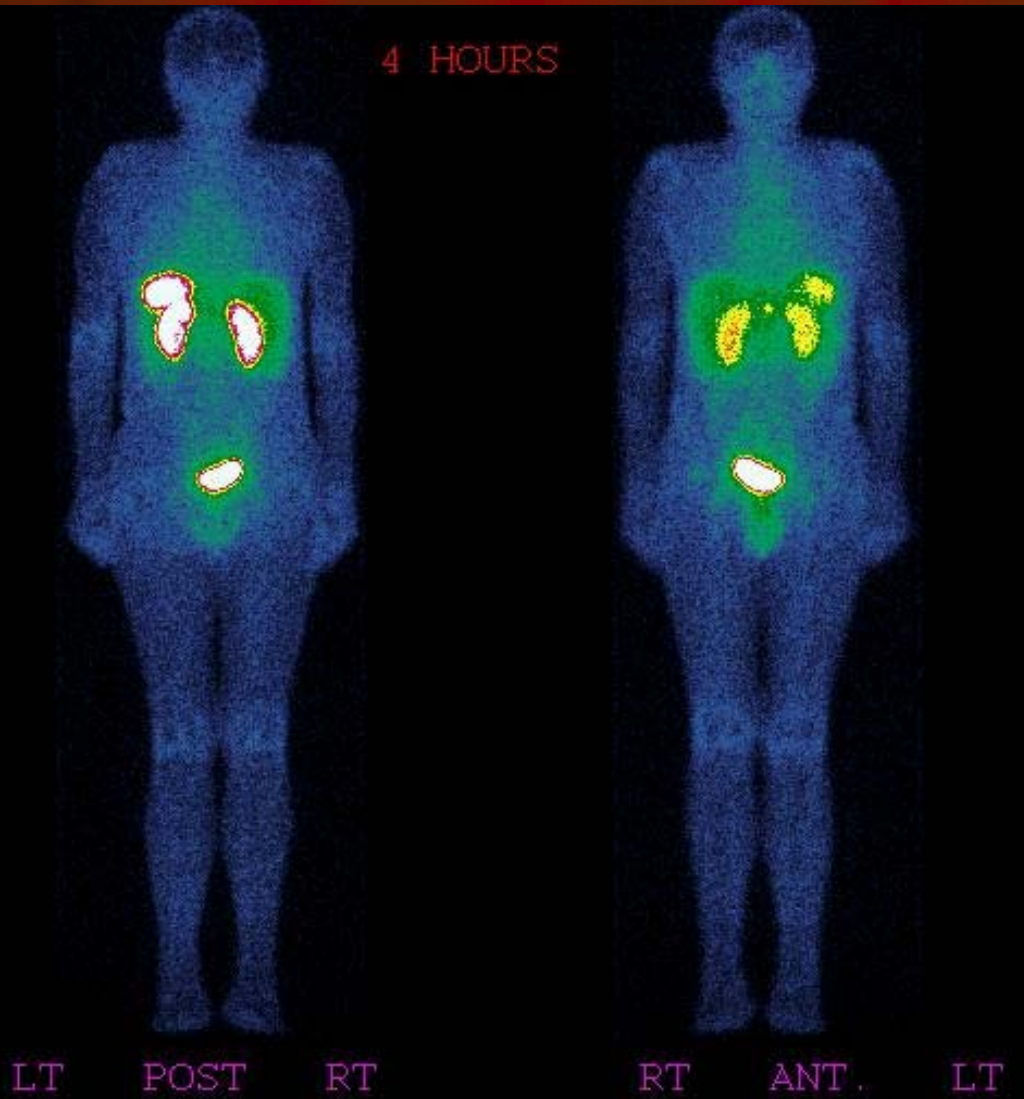


SPECT břicha 24 hod.
po aplikaci
OctreoScanu. Jedná se
o rekonstruované
obrazy tzv.
"volume render".
V důsledku rotace
detektoru kamery
o 360° vidíme
postupnou rotaci jater,
ledvin a patol. ložiska -
na obr. vlevo nahoře je
pohled na břicho
zepředu, na obr. vpravo
v druhé řadě je pohled
na břicho zezadu a obr.
vpravo dole pohled
na břicho opět zepředu



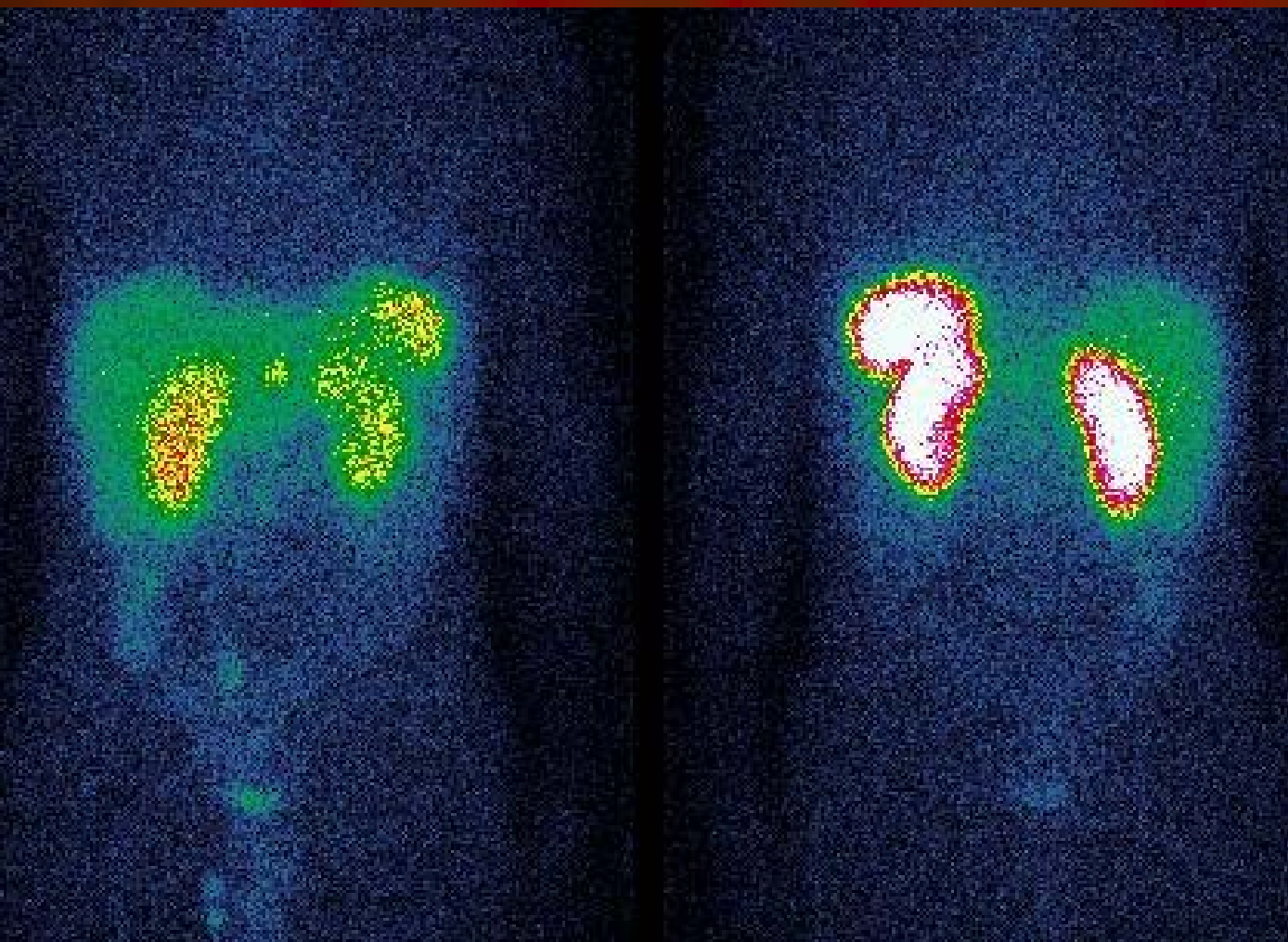
Enukleace dvou kulovitých tumorů o průměru 35 a 25 mm. Jedná se o endokrinní neoplazii pankreatu – **gastrinoma pancreatis duplex** – u níž z morfologického obrazu nelze s jistotou předvídat biologické chování. Nádory je třeba považovat za potenciálně maligní.

4 HOURS

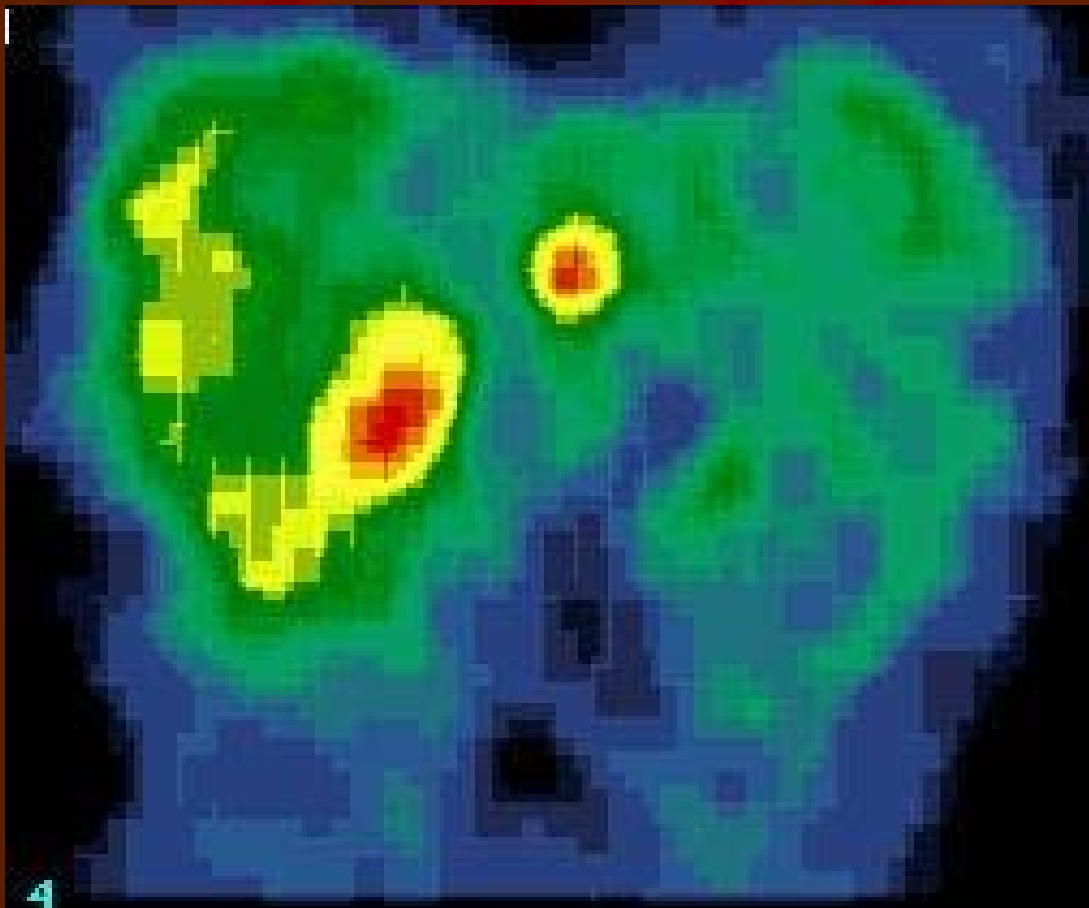


56 letý nemocný

Celotělová scintigrafie s OctreoScanem, přední a zadní projekce, 4 hodiny po i.v. aplikaci radiofarmaka. Gastrinom v tělu pankreatu



Statická
scintigrafie břicha
v přední a zadní
projekci za 22
hodin po aplikaci
radiofarmaka



SPECT břicha, koronální řezy

Paragangliomy

Jsou tumory vycházející z extraadrenální (mimo nadledvinu) tkáně, jako je řetězec sympatických ganglií v paraspinální oblasti nebo parasympatický nervový systém. Exprimují somatostatinové receptory ve vysokém procentu (92%). Jejich většina se scintigraficky velmi dobře zobrazuje. V porovnání s jinými konvenčními zobrazovacími metodami je tato technika přínosnější, jelikož je schopna lépe detekovat multifokální nádorová ložiska a metastázy. Použití somatostatinové receptorové scintigrafie ^{111}In -pentetreotidem se jeví jako senzitivnější vyšetření v detekci tumorózních lézí.

Malobuněčný karcinom plic (SCLC - small cell lung carcinoma)

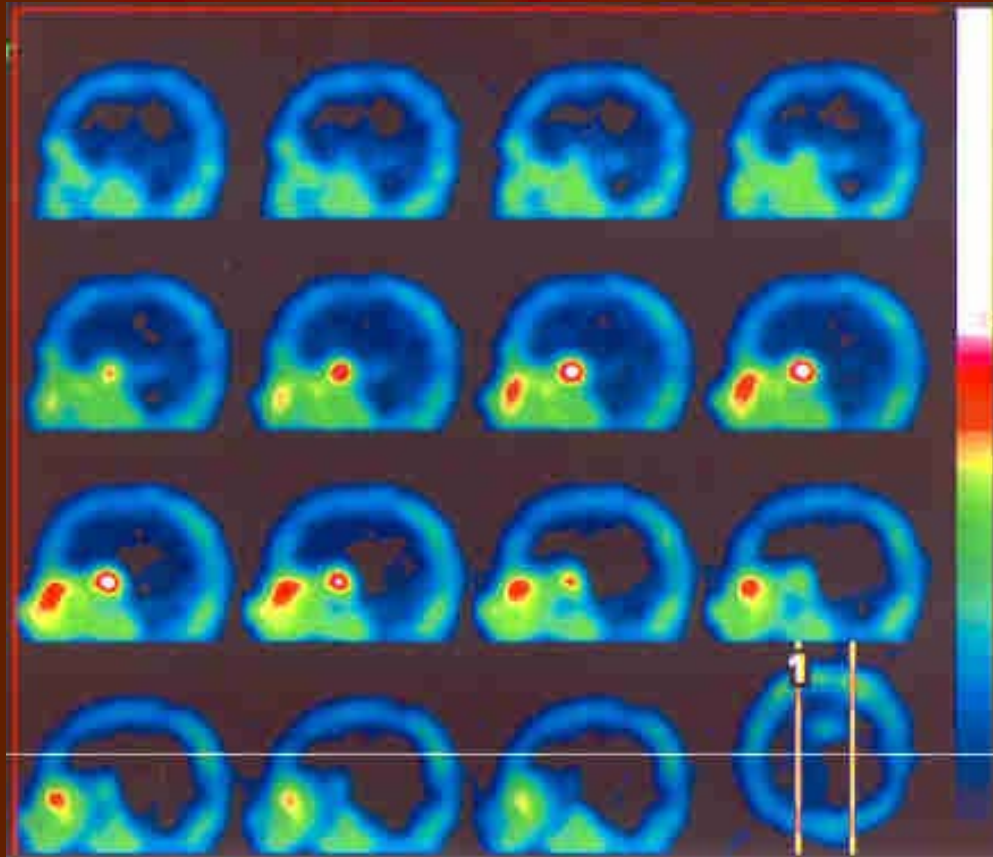
U tohoto typu plicního karcinomu, který se řadí mezi neuroendokrinní nádory, je udávána senzitivita SRS až 100 %. Pro správné určení způsobu terapie je velmi důležité přesné stanovení stadia nádoru.

Pokud nejsou metastázy v regionálních uzlinách ani vzdálené metastázy (LD = limited disease), je možná radikální chirurgická terapie; jsou-li již přítomny metastázy (ED = extensive disease), je prováděna pouze léčba konzervativní. SRS je schopna poskytnout často dodatečné informace k jiným zobrazovacím metodám (CT, MRI, UZ) vedoucí ke změně stádia a k indikaci jiného typu léčby. Často tak lze např. detekovat mnohem časněji neočekávané metastázy SCLC v mozku, které jsou zatím asymptomatické a které nelze prokázat jinými vyšetřovacími metodami. V tomto případě se původně LD stádium změní na ED s následnou zásadní změnou léčebné strategie.



Celotělová scintigrafie ^{111}In -pentetrotidem (Octreoscan) u pacienta s malobuněčným karcinomem plic.

Meningeom



SPECT ^{111}In -pentetreotid (Octreoscan) u pacienta s meningeomem v oblasti tureckého sedla.

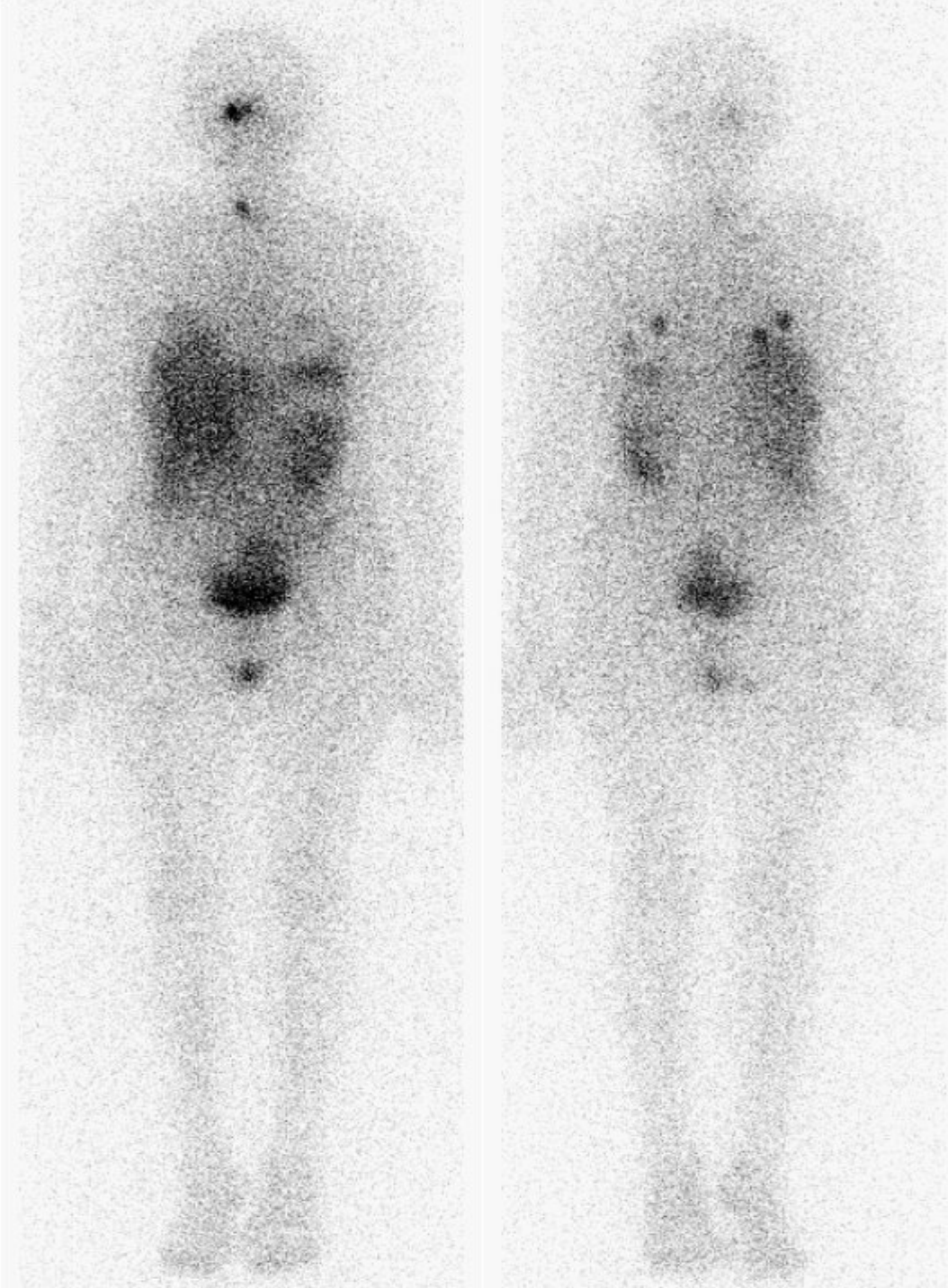
Nediferencované apudomy

Nediferencované neuroendokrinní karcinomy neznámého původu jsou nádory, které nesečernují významné množství biologicky aktivních peptidů. Je proto obtížné je detekovat v časném stádiu a často v době stanovení diagnózy dosahují značné velikosti.

Na rozdíl od jiných neuroendokrinních nádorů se klinicky manifestují spíše díky nádorové mase, než produkty své sekrece. SRS je většinou v jejich detekci dostatečně senzitivní.

Radionuklidovou metodou volby v detekci těchto nádorů a jejich metastáz je PET

V onkologické diagnostice je využívána schopnost metastáz diferencovaného karcinomu štítné žlázy aktivně vychytávat ^{131}I ve formě jodidových iontů prostřednictvím jodidové pumpy. Akumulace radioaktivního jodu v metastázách musí být u nemocných s tímto typem karcinomu indukována předchozím odstraněním funkčního parenchymu štítné žlázy (obvykle kombinací tyroidektomie a eliminace zbytku normálního parenchymu štítné žlázy ^{131}I). Celotělová scintigrafie pomocí tohoto radiofarmaka (metabolické zobrazování) pak může odhalit metastázy jak v regionálních uzlinách, tak metastázy vzdálené.



55 letá žena

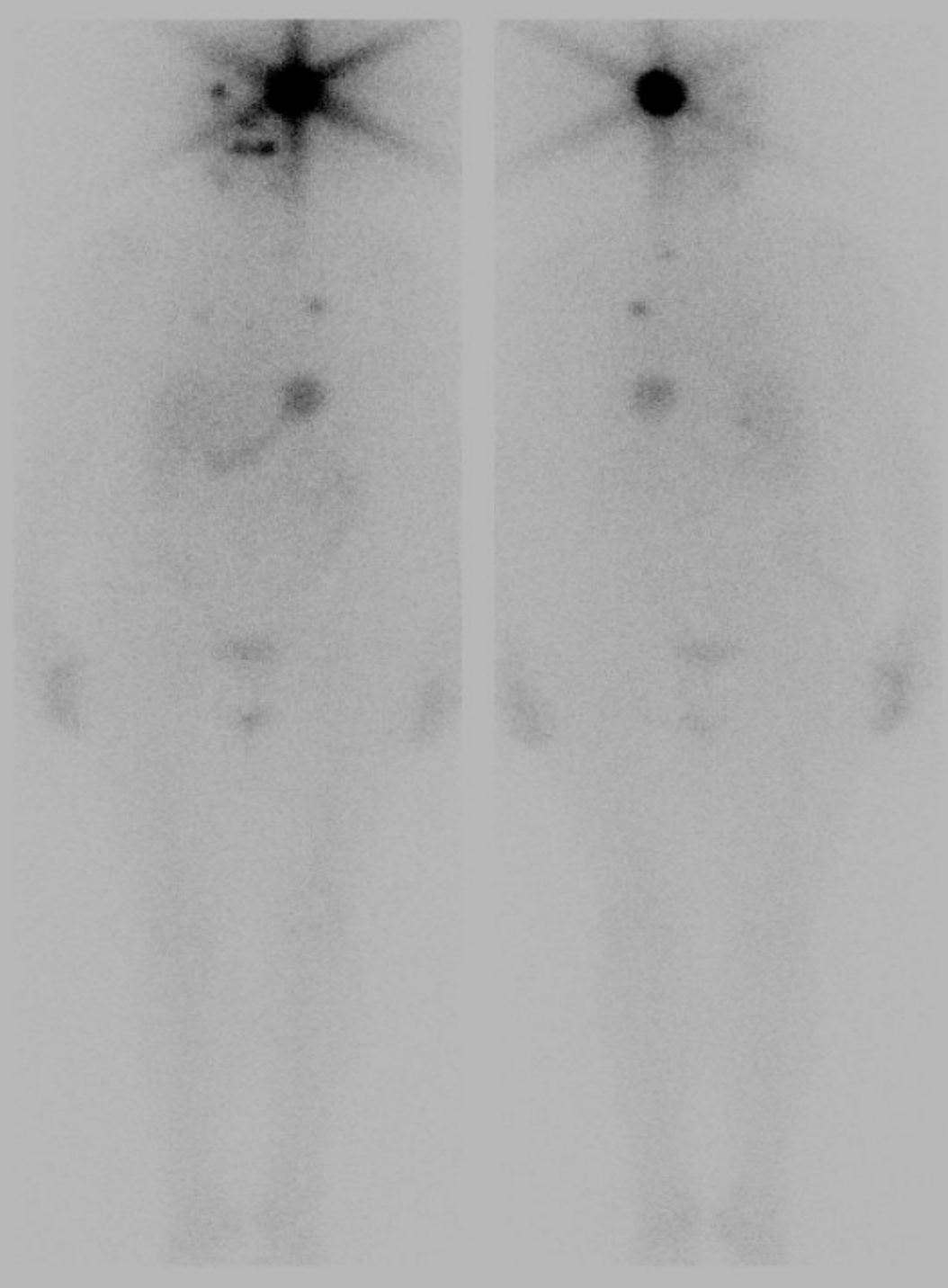
Papilární karcinom

št.žlázy

Scintigrafie po terapii

7,4 GBq ^{131}I

Zbytek št.žlázy a akumul.
plicní metastázy



64 letá žena s folik. Ca št.
žlázy

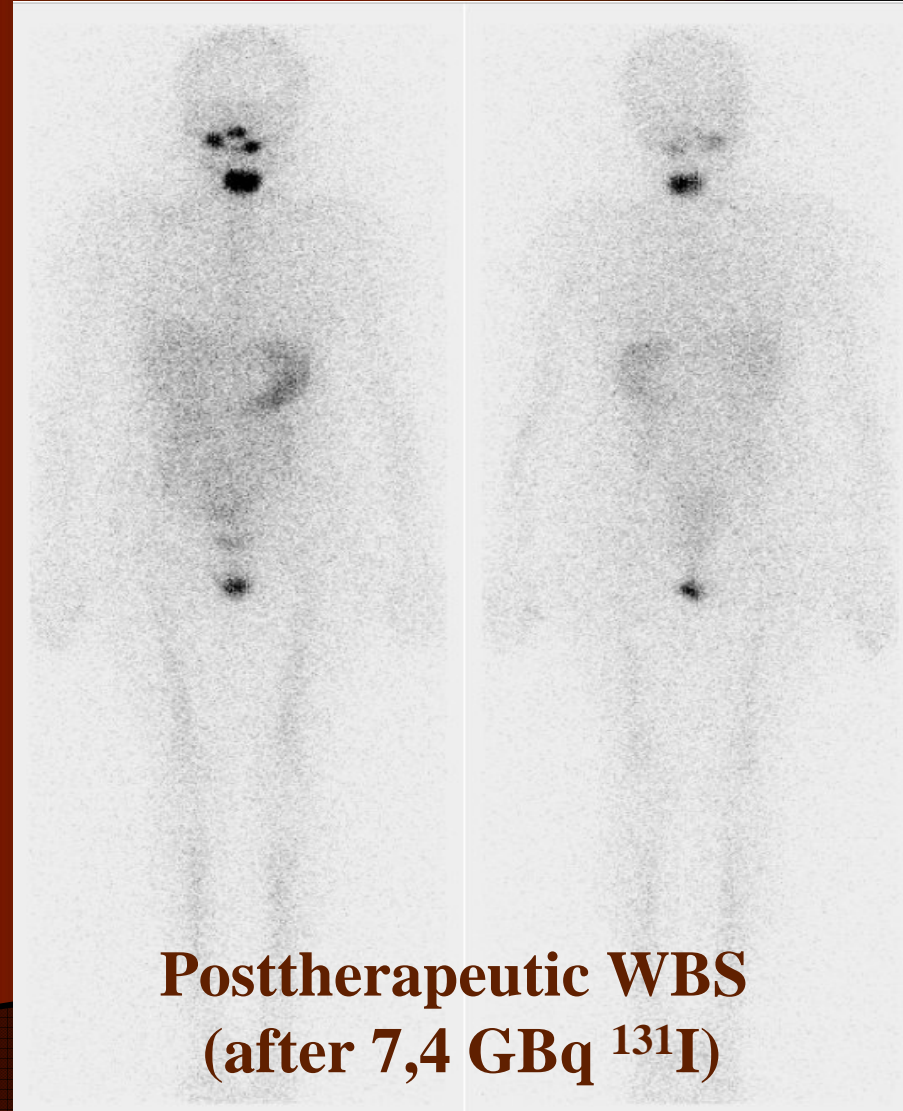
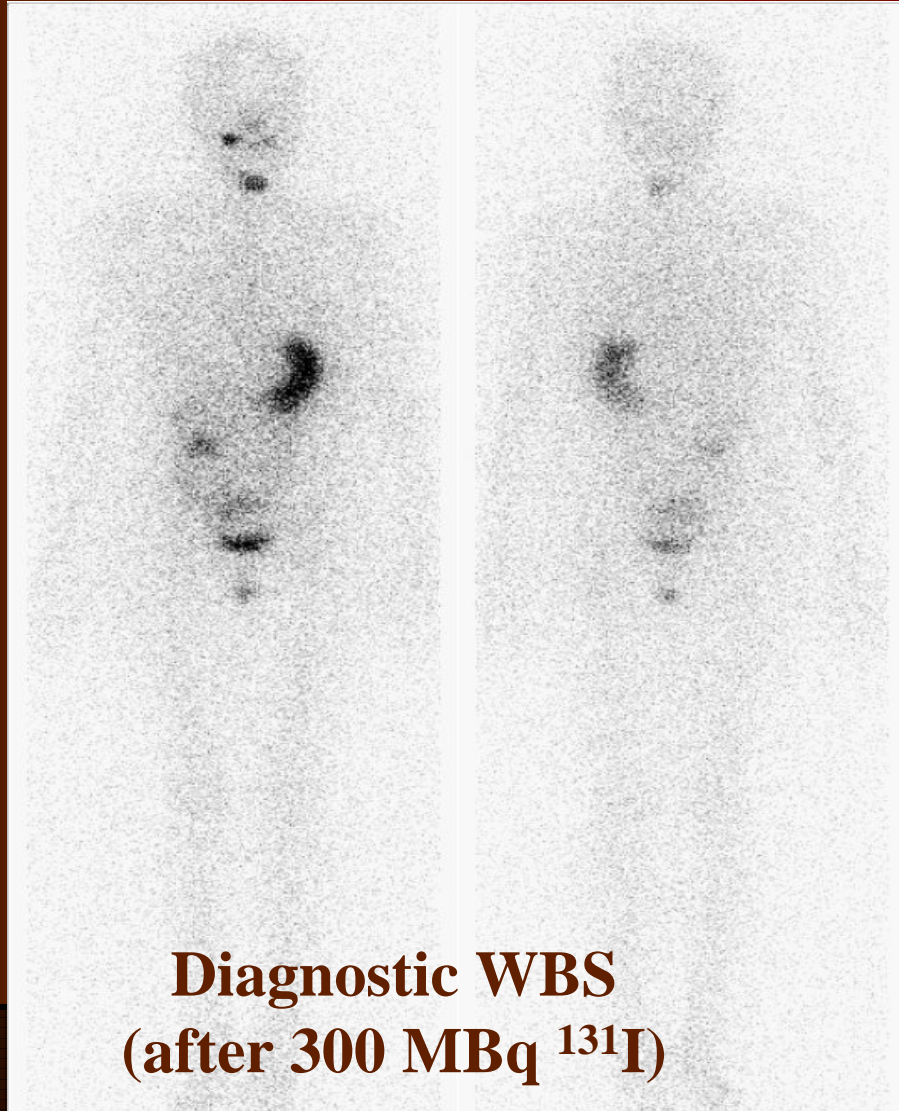
Scintigrafie po terapii 7,4
GBq ^{131}I

Akumulující plicní a
kostní metastázy (v lebce)



65 letá žena
Opakovaná léčba RJ pro
akum.plicní metastázy
folik. Ca št. žlázy
Scintigrafie po th
7,4 GBq ^{131}I
Akum. plicní metastázy

42 letá žena s papilárním ca št. žlázy s papilárním ca št. žlázy po thyreoeliminaci. Diagnostická a poterapeutická celotělová RJ scintigrafie – akumulující zbytek št. žlázy.



^{123}I -MIBG, ^{131}I -MIBG (metajodbenzylguanidin)

MIBG je analog prekurzorů biogenních aminů, který je vychytáván chromafinními buňkami, transportován do neurosekrečních granulí a tam skladován. Je analogem noradrenalinu. Největší rozdíl mezi MIBG a noradrenalinem spočívá v tom, že se MIBG neváže na postsynaptických adrenergních receptorech. Proto lze pozorovat redukci akumulace ^{123}I -MIBG nebo ^{131}I -MIBG v tumorech u pacientů, kteří užívají např. blokátory kalciového kanálu nebo sympatomimetika (léky na zvýšení krevního tlaku, zúžení cév, zesílení a zrychlení srdeční činnosti a rozšíření průdušek).

Scintigrafie se provádí pomocí scintilační kamery po i.v. aplikaci buď 20-37 MBq ^{131}I -MIBG za 24 hodin, 48 hodin a případně 72-120 hodin po aplikaci, nebo 80-370 MBq ^{123}I -MIBG za 4 hodiny (zřídka), 24 hodin, eventuálně 48 hodin po podání.

Scintigramy při použití MIBG značeného ^{123}I mají - vzhledem k výhodnější energii záření gama tohoto radionuklidu 159 keV a možnosti podat podstatně vyšší aktivitu radiofarmaka - lepší kvalitu ve srovnání se scintigramy po aplikaci pomocí MIBG značeného ^{131}I (energie záření 364 keV, efektivní dávka vztažená na 1 MBq o řád vyšší než u ^{123}I).

Doba vyšetření s ^{123}I -MIBG může být kratší, lze provádět nejen celotělové planární vyšetření, ale také SPECT, což přispívá ke zvýšené senzitivitě a specificitě vyšetření v detekci nádorů. I při výše uvedených aplikovaných aktivitách je radiační zátěž pacienta s ^{123}I -MIBG menší než s ^{131}I -MIBG.

Značený MIBG byl poprvé použit k zobrazení feochromocytomu. Nyní je využíván i v detekci jiných neuroendokrinních nádorů - apudomů. Jedná se o tumory, které mají schopnost syntetizovat aminy a polypeptidy a secernovat gastrointestinální hormony.

Tyto hormony jsou za normálních podmínek produkovány v buňkách disperzně roztroušených v celém zažívacím traktu (difuzní endokrinní systém, dříve APUD systém = Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Apudomy zahrnují benigní i maligní tumory. Mohou vznikat v hypofýze, štítné žláze, autonomním nervovém systému, plicích a gastrointestinálním traktu včetně pankreatu. Hlavní využití MIBG v onkologii je v následujících indikacích:

Hyperplázie dřeně nadledvin,
feochromocytom/paragangliom, neuroblastom, jiné neuroendokrinní nádory (medulární karcinom štítné žlázy, karcinoid atd.)

Feochromocytomy

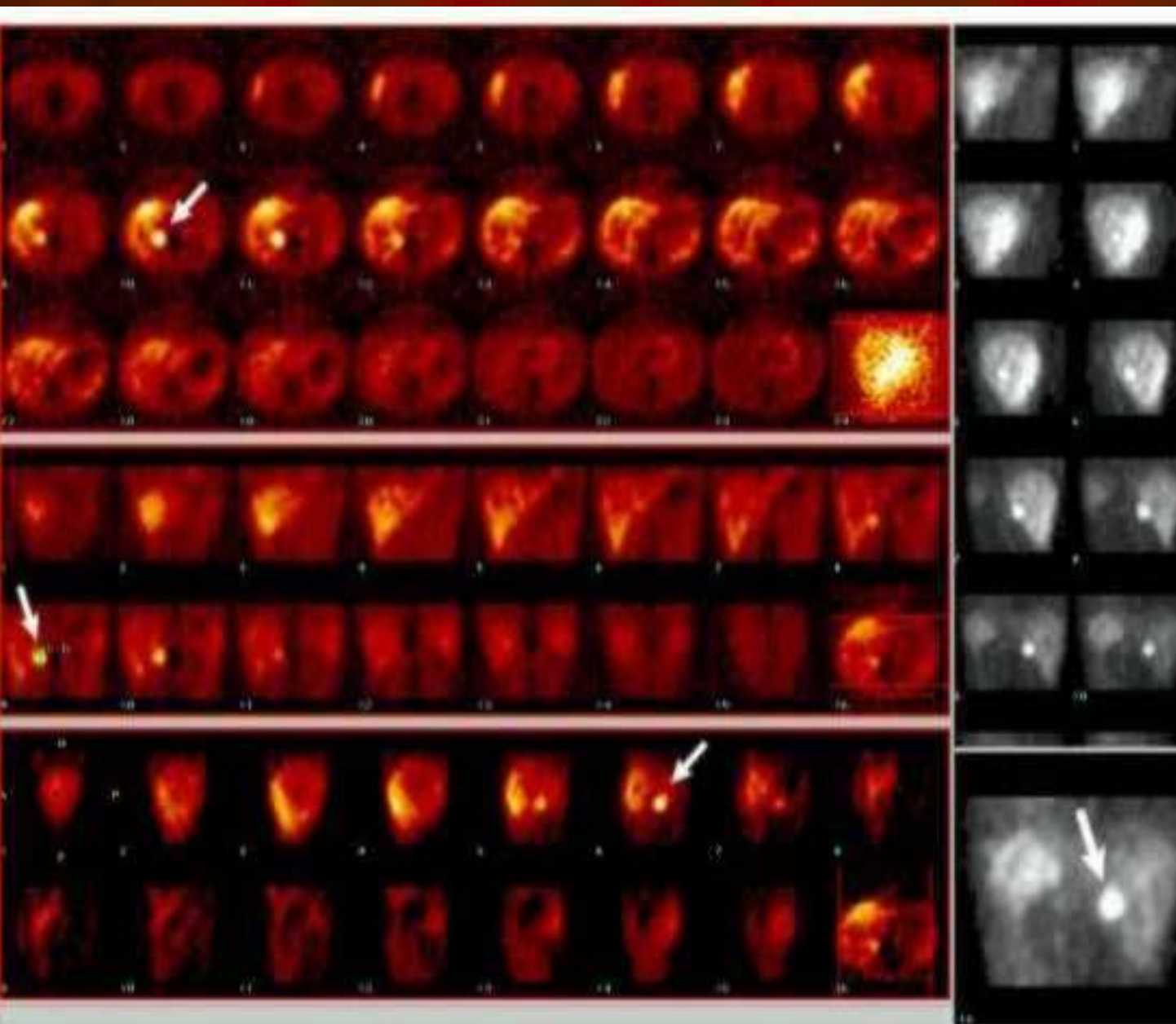
Nádory vycházející z dřene nadledvin **se nazývají feochromocytomy.**

Většina nádorů adrenergního systému je lokalizována v nadledvině. Relativně podstatná část (10 %) jich je mnohočetných, extramedulárních a maligních.

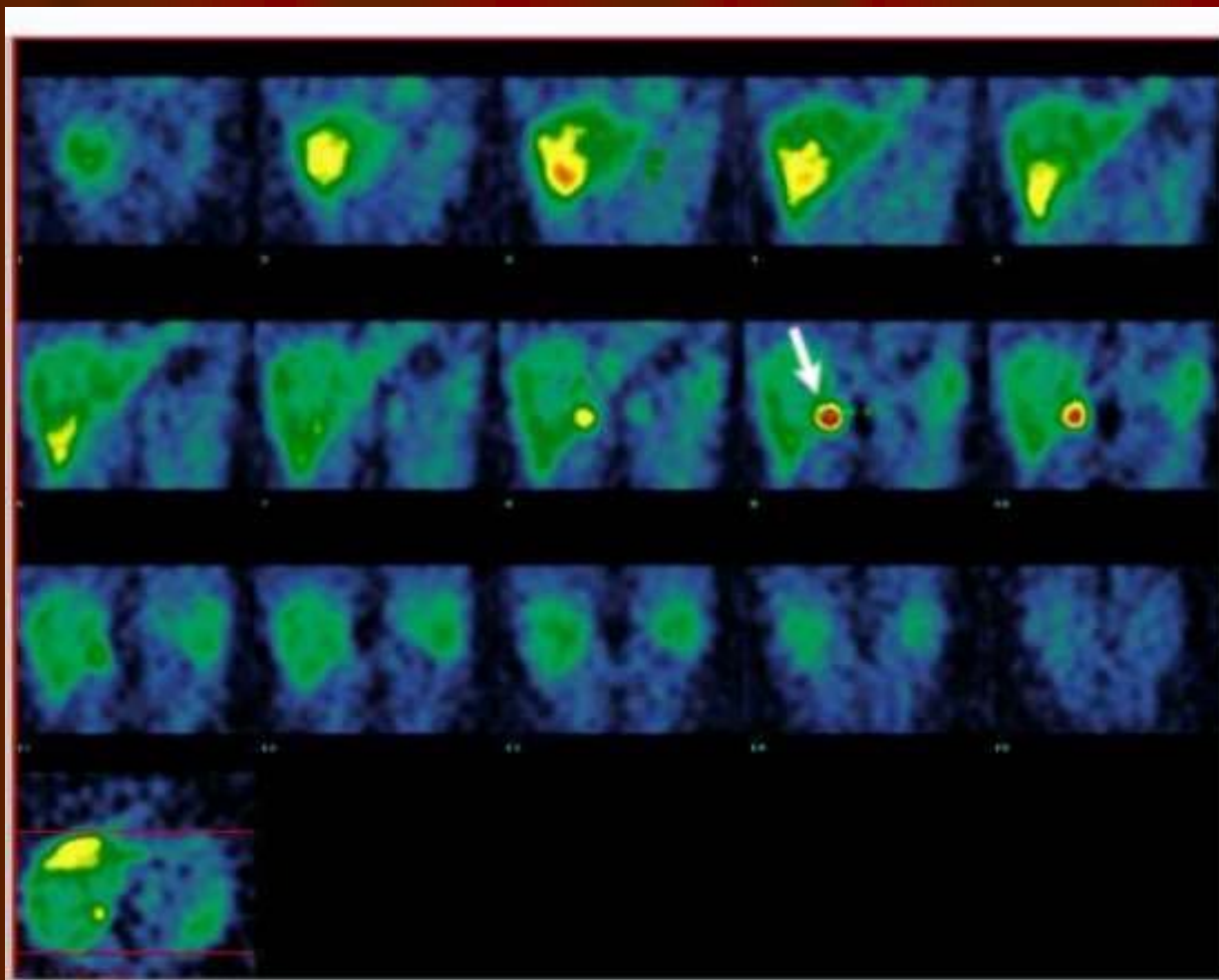
Asi u 10 % nemocných se jedná o familiární formu feochromocytomu nebo kombinaci s jinými mnohočetnými neopláziemi (např. MEN syndromy). V těchto případech je pak tendence k výskytu mnohočetných nádorů téměř ve 35 % (což je u nefamiliárních typů v mnohem menší míře).

U MEN syndromu a jiných hereditárních forem se feochromocytomy vyvíjejí z dřene nadledvin během období trvajícího roky a jsou často bilaterální. Problémem při hodnocení adrenálních feochromocytomů pomocí ^{111}In -pentetretotidu je fakt, že se pentetretotid fyziologicky výrazně vychytává v ledvinách, čímž ztěžuje hodnocení nálezu na nadledvinách. Naproti tomu se MIBG fyziologicky v ledvinách vychytává jen málo, a proto je vyšetření touto látkou výhodnější. Feochromocytomy jsou na scintigramech prezentovány jako fokální zvýšení koncentrace radioaktivity a to ve dřeni nadledvin i v ektopické adrenergní tkáni. Zejména extramedulární formy tohoto nádoru mohou unikat detekci pomocí CT a MR. Někdy nelze zobrazit velké tumory pro extenzivní nádorovou nekrózu.

Feochromocytom



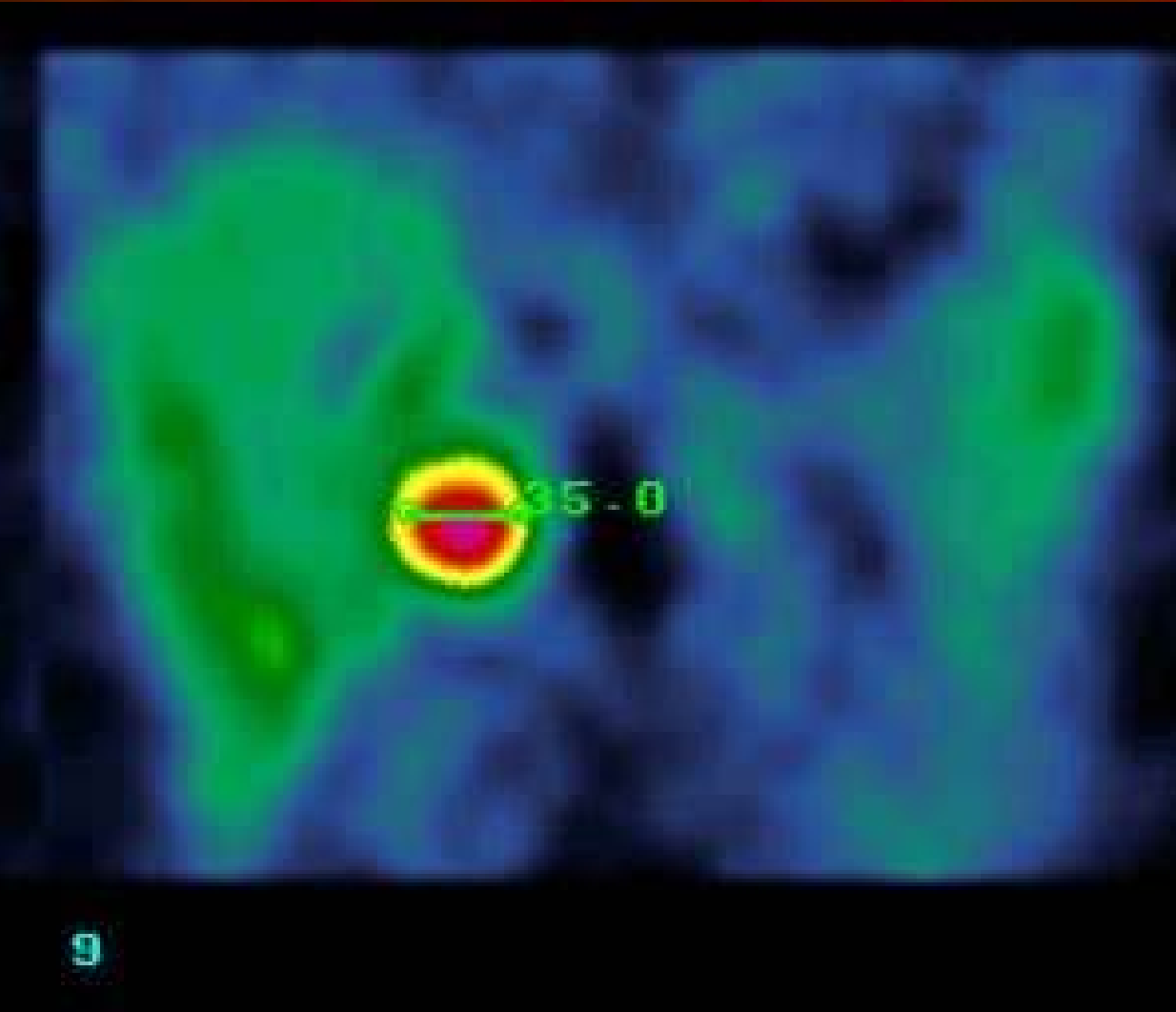
24 letá žena
SPECT záznam
na oblast břicha
za 24 h
od počátku
vyšetření. Řezy
transversální,
koronální a
sagitální, vpravo
3D rekonstrukce

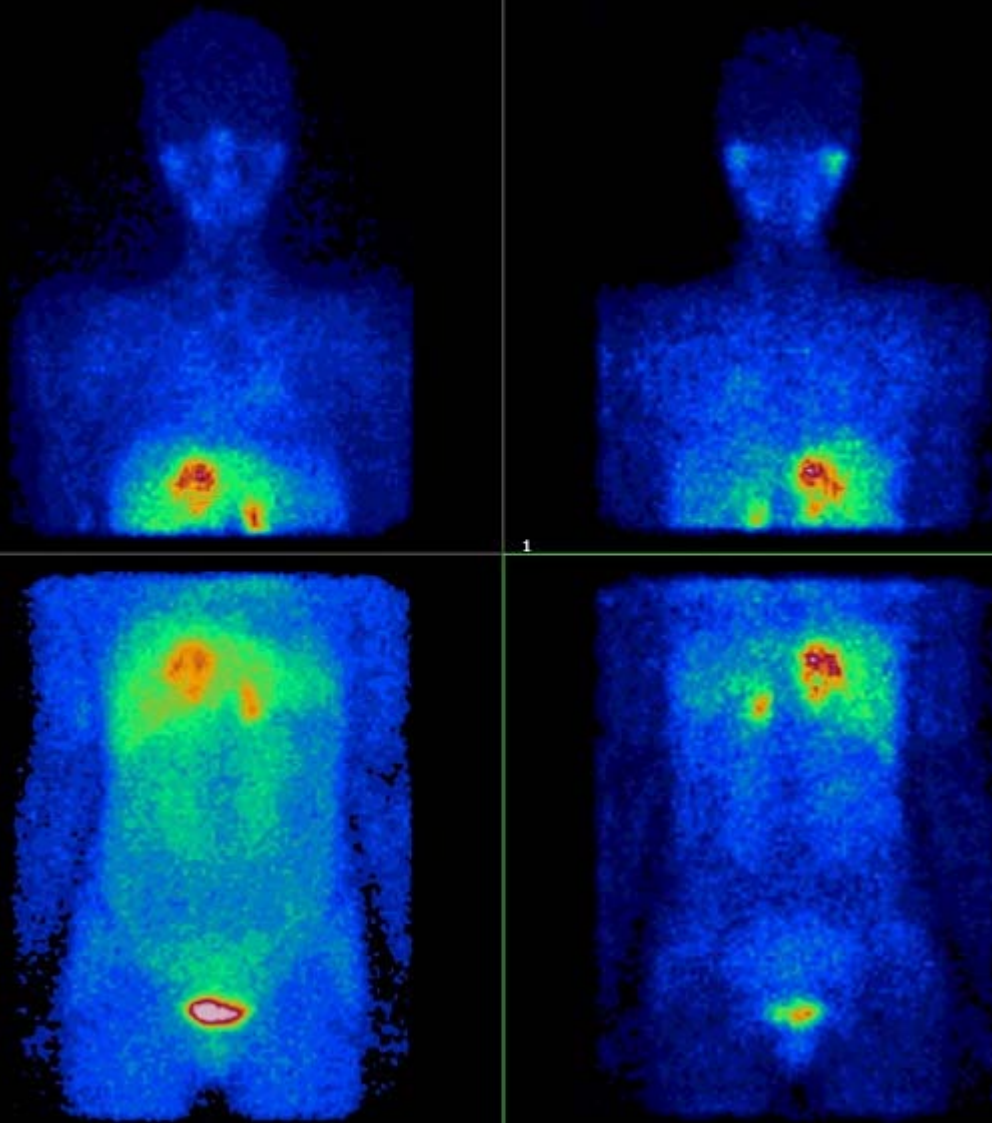


Řezy koronální pořízené
za 24 h od počátku
vyšetření

zvětšený koronální řez

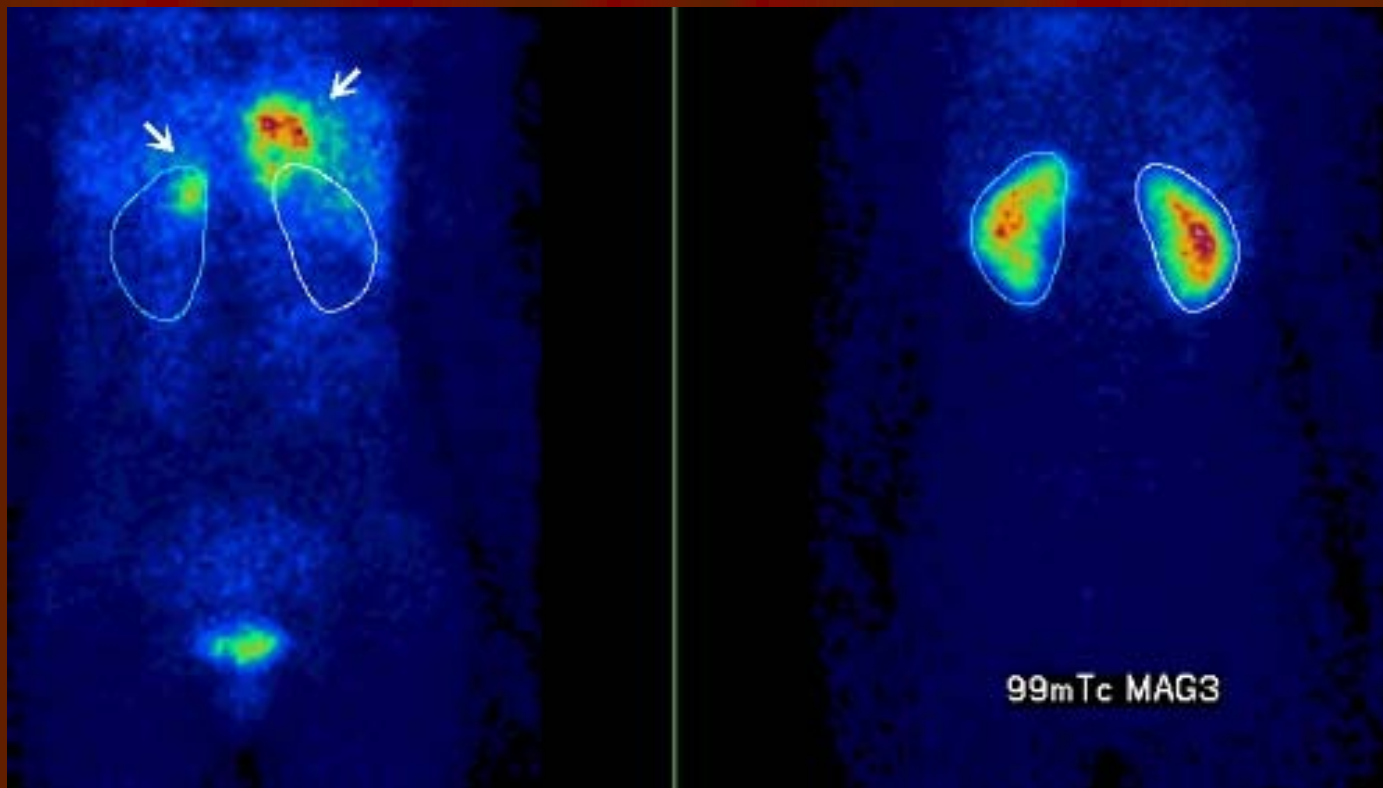
provedena pravostranná
epinefrektomie:
Nadledvina s tumorem o
vel. 3 x 2 x 2,5 cm -
pheochromocytom dřeně
nedledviny





28 letá pacientka s oboustranným feochromocytomem

Statické snímky v přední a zadní projekci

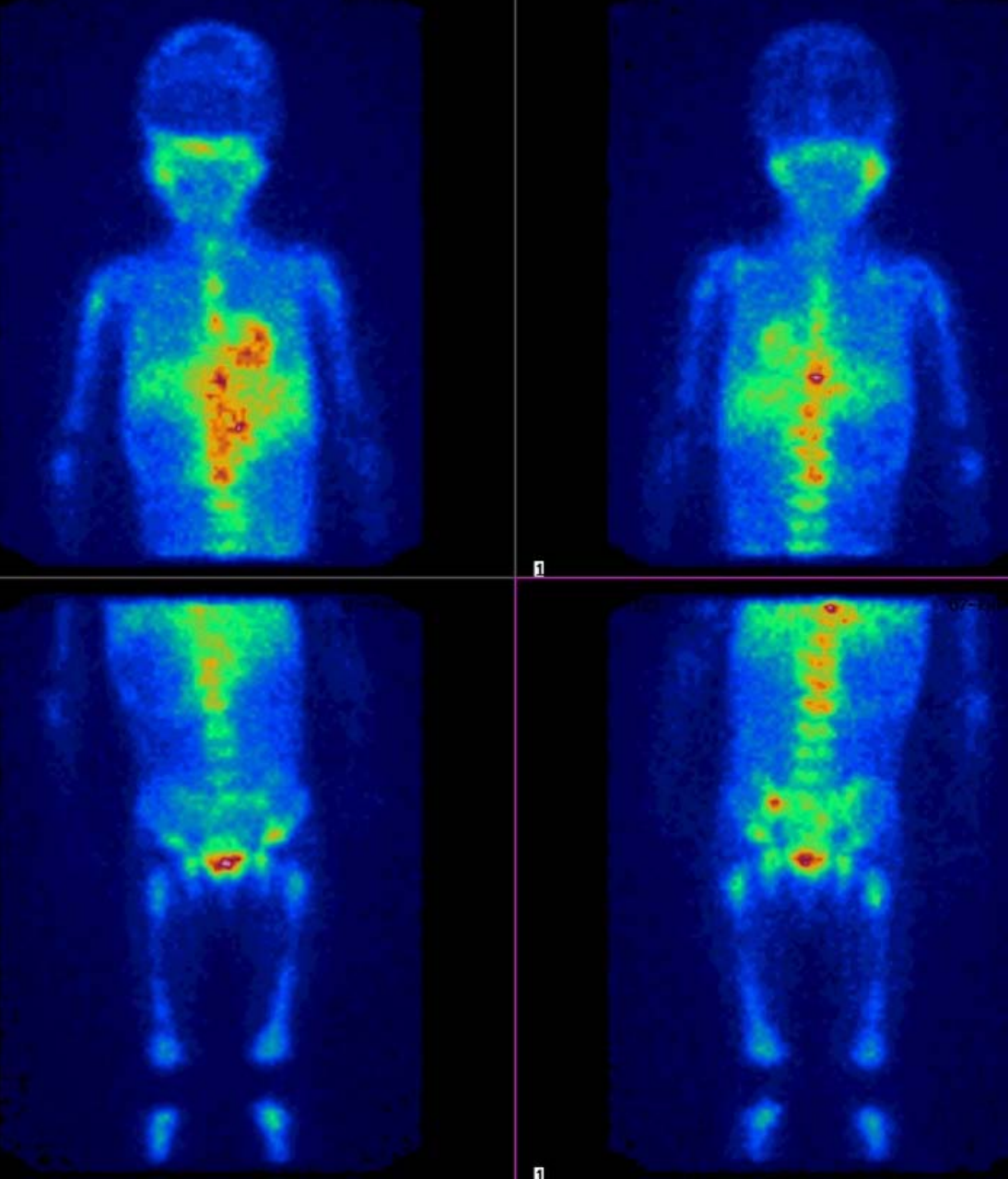


Snímek s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAG a vymezení ROI ledvin na snímku s ^{123}I MIBG

Neuroblastom

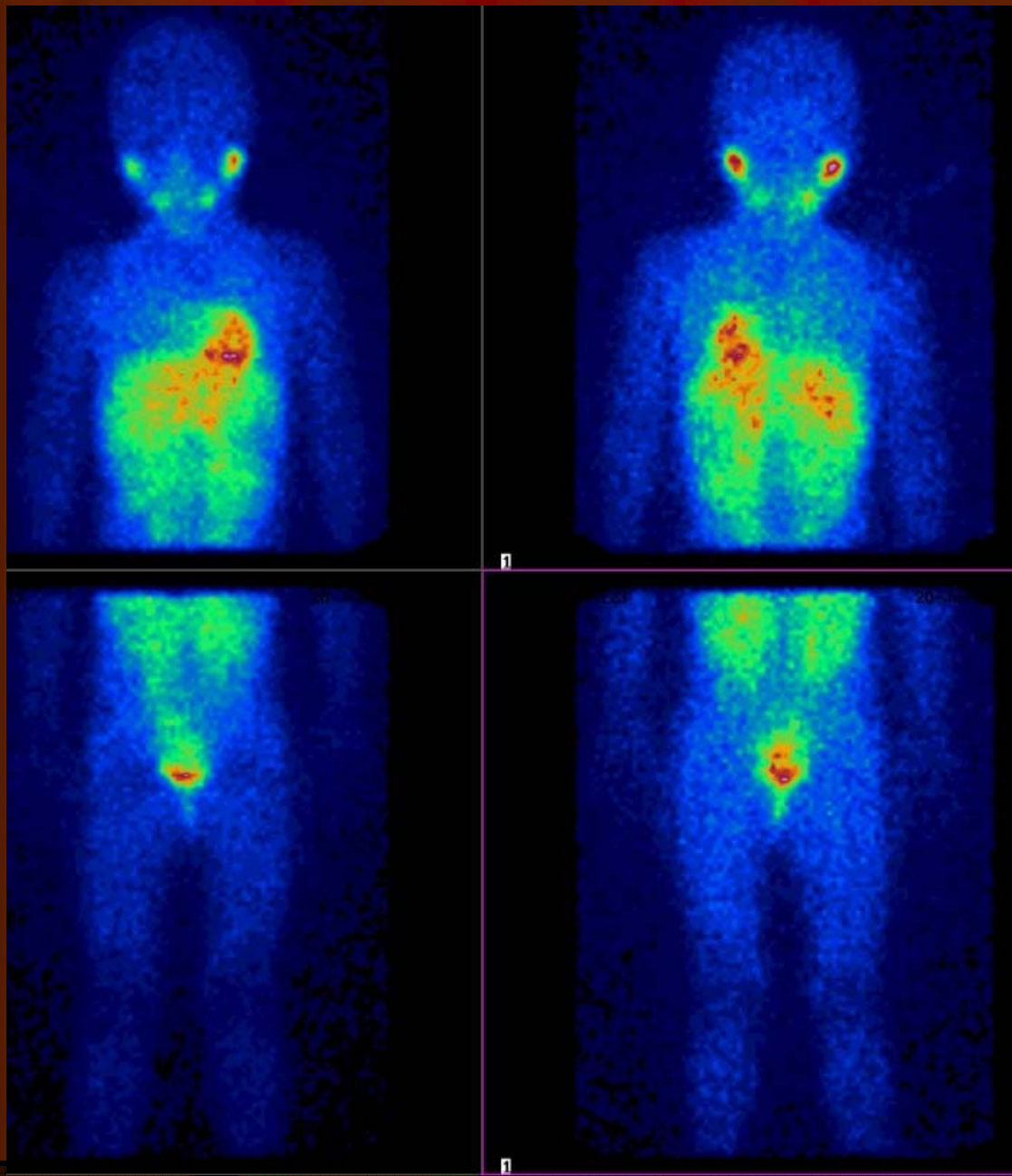
Je nejčastějším extrakraniálním, vysoce maligním solidním nádorem dětského věku. Přesné stanovení stadia a rozsahu onemocnění je nezbytným předpokladem pro prognostické hodnocení a volbu léčebné strategie.

U neuroblastomů je senzitivita vyšetření značeným pentetreotidem 83%. Scintigrafie s MIBG vykazuje senzitivitu 92%, proto je v diagnostice považován za nejefektivnější radiofarmakum. Metastázy ve skeletu a kostní dřeni lze obvykle detekovat jako ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka nejlépe na pozdních scintigramech za 48 hodin po aplikaci radiofarmaka. Agresivní chemoterapie může zabránit detekci některých metastáz.

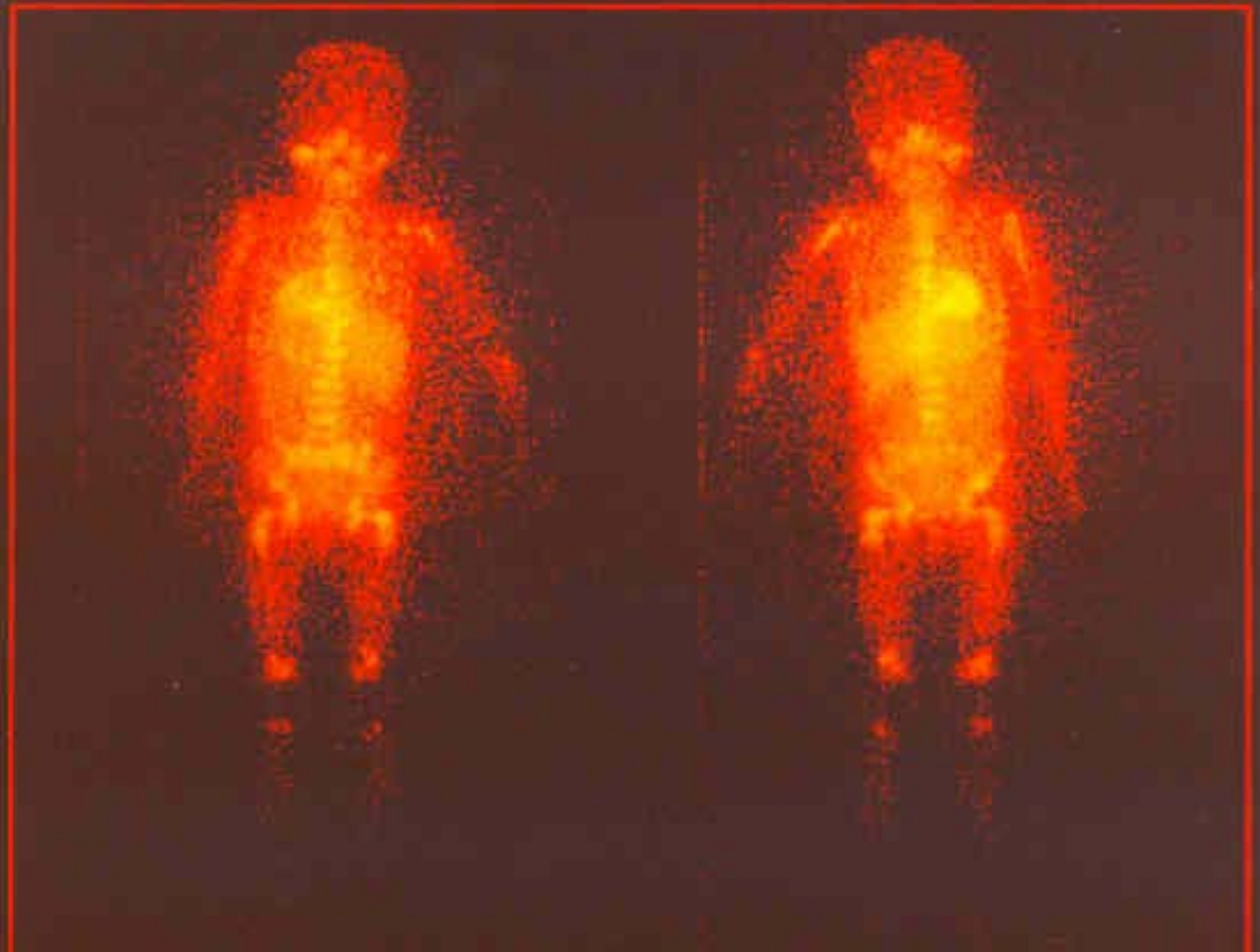


2,5 letá pacientka s neuroblastomem, u které bylo radiofarmakum použito k posouzení diseminace nádorového procesu v rámci iniciálního stagingu a ke zhodnocení efektu terapie. Difuzní infiltrace kostní dřeně tumorem neuroektodermového původu

vstupní ^{123}I -MIBG scintigrafie - posouzení diseminace nádorového procesu v rámci iniciálního stagingu.



kontrolní ^{123}I MIBG scintigrafie - ke zhodnocení efektu terapie.



Scintigrafie ^{123}I -MIBG u dítěte s neuroblastomem metastazujícím do kostní dřeně.

MIBG je radiofarmakem volby při:

- stanovení stadia onemocnění a hodnocení po terapii ("restaging")
- pátrání po reziduálních tumorech po chirurgické terapii
- monitorování efektu léčby
- stanovení časně diagnózy recidivy a sledování pacientů.

Hyperplazie dřeně nadledvin

MIBG značený ^{131}I byl poprvé použit v r. 1981 při vyšetření MEN-2 syndromu, kde lze očekávat výskyt adrenomedulární hyperplázie. Toto RF lze dále využít u hypertenzních pacientů, u kterých by hyperplázie mohla potenciálně reprezentovat časnou mikronodulární fázi ve vývoji feochromocytomu.

Hyperplázie dřeně nadledvin se na scintigramech jeví jako bilaterálně zvýšená koncentrace MIBG, která během vyšetření přetrvává 2-3 dny. Je nutné ji odlišit od přechodné fyziologické vizualizace dřeně nadledvin.

Scintigrafie pomocí MIBG hraje významnou roli, vedle CT a MR, zejména ve včasné diagnostice těchto stavů. CT a MR detekují až pokročilejší fázi onemocnění, kdy je poměr kůra/dřeň nadledvinek reverzní (1:10).

Kombinace značeného MIBG a pentetreotidu

Vyšetření octreoscanem a značeným MIBG jsou pozitivní u většiny nemocných s karcinoidem. Obě radiofarmaka se vychytávají na odlišných buněčných strukturách. ^{131}I -MIBG se kumuluje v argentafinních (buňky, které lze pro pozorování v mikroskopu snadno obarvit solemi stříbra) granulích a ^{111}In -pentetreotid na somatostatinových receptorech na povrchu nádorových buněk. Obě vyšetření jsou komplementární, vzájemně se doplňující. Kombinované vyšetření oběma **scintigrafickými** metodami může též sloužit k odhadu, bude-li pacient reagovat na léčbu octreotidem nebo na léčbu cílenou radioterapií ^{131}I -MIBG.

^{99m}Tc -pentavalentní dimerkaptojantarová kyselina

($^{99m}\text{Tc(V)}$)-DMSA, alkalizovaná DMSA

$^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA byla vyvinuta začátkem 80. let v Japonsku jako radiofarmakum k detekci nádorů. Vzniká alkalizací DMSA, používané pro statickou scintigrafii ledvin, redukcí ^{99m}Tc na pětivocnou formu (pentavalentní ^{99m}Tc -DMSA).

Exaktní mechanismus **detekce nádorů** není přesně znám; je nespecifický a pravděpodobně je za akumulaci v různých nádorech zodpovědná podobnost pentavalentní DMSA s fosfátovým iontem.

Pentavalentní DMSA se akumuluje v řadě maligních nádorů, a to jak v primárních, tak metastatických, např. ve skvamózních (skvama – šupina) karcinomech hlavy a krku, v karcinomech prsu nebo ve všech typech karcinomů plic. Hlavní klinické využití tohoto radiofarmaka je u nemocných s medulárním karcinomem štítné žlázy.

Medulární karcinom štítné žlázy (MTC)

Tvoří asi 10 % všech karcinomů štítné žlázy, ale má druhou nejhorší prognózu po anaplastickém typu (používá se k označení nádorů, které mají výrazně nediferencovanou strukturu). Jen asi 30 % nemocných s metastázami do vzdálených orgánů (plíce, játra a kosti) přežívá 5 let. Je to dáno tím, že terapeutické možnosti u tohoto karcinomu jsou omezené - MTC je rezistentní k chemoterapii i k zevnímu ozáření.

MTC vzniká z parafolikulárních buněk štítné žlázy. Tyto buňky tvoří méně než 1 % celkové buněčné masy štítné žlázy a nachází se parafolikulárně, interfolikulárně nebo intrafolikulárně.

Parafolikulární buňky mají charakter APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) tkáně. Secernují hormon kalcitonin, což je polypeptid složený z 32 aminokyselin, ale mohou secernovat i další peptidy a neuropeptidy, které jsou zodpovědné za řadu klinických příznaků MTC.

MTC je pomalu rostoucí nádor metastazující nejprve do regionálních krčních a poté do mediastinálních lymfatických uzlin. Vzdálené metastázy se mohou vyskytovat v plicích, játrech a skeletu, méně často v mozku. Asi 10 % MTC je **familiárních**.

Protože MTC není odvozen z folikulárních buněk štítné žlázy, tak jak je tomu u papilárních a folikulárních karcinomů, nemá schopnost akumulovat ^{131}I .

Hlavním způsobem léčby MTC je léčba chirurgická. Aby měla co největší efekt, je nutné zjistit kromě primárního nádoru také lokalizaci metastáz. Ačkoliv v diagnostice tohoto nádoru hrají významnou roli radiodiagnostické metody zaměřené na morfolologii (UZ, CT, MRI), jejich nízká **specifita** může být příčinou problémů s interpretací nálezů. Radionuklidové metody poskytují komplementární funkční informace, jež v kombinaci s anatomickými informacemi (UZ, CT, MRI) zajišťují optimální senzitivitu a specifitu v diagnostice MTC.

Scintigrafie pomocí $^{99m}\text{Tc(V)}$ - DMSA se provádí za 2 až 3 hodiny po i.v. aplikaci radiofarmaka jako planární celotělové vyšetření a SPECT. SPECT zvyšuje senzitivitu záchytu lézí a může definovat přesněji rozsah primárního tumoru. Pentavalentní DMSA se také akumuluje v metastázách v měkkých tkáních i skeletu. Senzitivita detekce MTC pomocí tohoto radiofarmaka je udávána okolo 80%.

Druhou důležitou scintigrafickou metodou k detekci MTC je scintigrafie **pomocí ^{131}I -MIBG**, která je významná, protože v případě průkazu akumulace tohoto radiofarmaka v metastázách MTC je ověřena efektivita eventuální terapie pomocí ^{131}I -MIBG. Význam tohoto vyšetření podtrhuje skutečnost, že u neoperabilních metastáz MTC je léčba ^{131}I -MIBG jedinou efektivní terapeutickou možností.

V diagnostice MTC se mohou uplatnit i další radiofarmaka jako jsou např. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -anti-CEA protilátky, ^{111}In -anti-CEA protilátky nebo ^{111}In -pentetreotid.

^{99m}Tc-DMSA	Medulární karcinom tyreoidy
$^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$-metajodobenzylguanidin (MIBG)	Feochromocytom, medulární karcinom tyreoidy, neuroblastom, paragangliom, méně vhodný pro karcinoid
Radionuklidem značená analoga somatostatinu ^{111}In-pentetreotid	Různé neuroendokrinní nádory, meningeomy, lymfomy
Radionuklidy značené monoklonální protilátky proti CEA	Medulární karcinom štítné žlázy
^{123}I-vazoaktivní intestinální peptid (VIP)	GEP neuroendokrinní tumory
Pozitron emitující látky – PET ^{18}F -fluorodeoxyglukóza FDG 6- (^{18}F) fluorodopamin	Málo senzitivní u NET Feochromocytom
Experimentální použití ^{18}F -fluoroiodobenzylguanidin ^{11}C -L-DOPA ^{11}C -hydroxytryptofan značený trimidin a jeho analoga	K monitorování buněčné proliferace

Pozitronová emisní tomografie v onkologické diagnostice

Pozitronová emisní tomografie (PET) je zobrazovací modalita využívající sloučenin značených pozitronovými zářiči. Využití PET v onkologii je založeno na zvýšené aktivitě mnoha klíčových enzymů a jiných důležitých proteinů regulujících metabolismus maligně se transformujících buněk.

Během procesu maligní transformace podstupují buňky charakteristické změny, jejichž výsledkem jsou podstatné diference v metabolismu ve srovnání s buňkami normální tkáně. Jedná se zejména o zvýšenou syntézu DNA, zvýšenou tvorbu proteinů z aminokyselin a glykolýzu. Metabolické odlišnosti proti normální tkáni jsou přímo úměrné růstu nádoru a proto mohou sloužit jako markery proliferace nádorových buněk.

Zvýšená aktivita proteinů a enzymů během maligní transformace je velmi časným jevem předcházejícím morfologicky demonstrovatelné buněčné nebo tkáňové změny.

Rozdíly v metabolismu normálních a maligně se transformujících tkání detekuje PET pomocí fyziologicky aktivních sloučenin značených pozitronovými zářiči biogenních prvků, jako např. ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F aj. Tyto časné změny v metabolismu nádorových tkání umožňují pomocí PET detekovat nádory dříve než morfologické zobrazovací metody (CT, MRI).

PET radiofarmaka používaná v onkologii

^{18}F -fluorodeoxyglukóza (^{18}F -FDG)

Maligní nádory vykazují široké spektrum biochemických alterací ve srovnání s normálními tkáněmi, z nichž je pro zobrazování pomocí PET nejvýznamnější nadměrná utilizace glukózy v nádorových buňkách.

FDG je strukturální analog 2-deoxyglukózy, který je transportován do nádorové buňky jako glukóza a je fosforylován hexokinázou.

Hexokináza je zodpovědná za fixaci glukózy v nádorové buňce. Úroveň akumulace ^{18}F -FDG v nádorech odpovídá především intenzitě fosforylace, v menší míře i vlastnímu metabolismu glukózy a prokrvení nádoru. Předpokládá se, že v nádorové tkáni je zrychlení některých metabolických procesů úměrné stupni malignity.

Obrat FDG je proto u většiny maligních nádorů zvýšen a kontrast zobrazení může být tak vysoký, že umožní detekci nádorů, které nelze prokázat jinými diagnostickými metodami.

Normální in vivo distribuce FDG zahrnuje za 1 hod. po její nitrožilní aplikaci mozek, srdce, ledviny a močový trakt.

Vyšší koncentrace FDG v myokardu a kosterních svalech závisí na přítomnosti inzulínu. Je proto doporučováno provádět PET v onkologické diagnostice nalačno, což vede ke snížení hladiny inzulínu a také redukuje hladinu krevní glukózy. Vysoká hladina glukózy může způsobit zhoršení akumulace FDG v nádorových buňkách kompetitivní inhibicí FDG a D-glukózy. Inzulínová terapie může způsobit zvýšenou akumulaci FDG v kosterním svalstvu, což je nežádoucí efekt.

^{18}F -FDG je při onkologické PET diagnostice nejčastěji využívaným radiofarmakem. Má

následující výhody:

- 1) relativně dlouhý fyzikální poločas ^{18}F -
110 minut,

- 2) ^{18}F lze snadno vyrobit v dostatečném množství v malých cyklotronech, které je možné umístit přímo v nemocnicích, takže je snadno dostupný; fyzikální poločas dovoluje dovoz tohoto radiofarmaka i do míst vzdálených desítky až stovky kilometrů od místa výroby,
- 3) pomocí ^{18}F -FDG může být detekována většina karcinomů,
- 4) biochemickým základem pro akumulaci FDG je glykolýza a farmakologie tohoto substrátu je velmi dobře známa.

^{11}C -L-methionin

^{11}C -L-methionin je aminokyselina, se kterou jsou při PET největší zkušenosti. Akumulace tohoto radiofarmaka v nádorové tkáni je způsobena zvýšeným transportem aminokyselin a jejich inkorporací do proteinových frakcí, ačkoliv není zcela jasné, který mechanismus je při PET zobrazení dominantní.

Dochází také k inkorporaci methioninu do tuků a nukleových kyselin. ^{11}C -L-methionin může být použit k detekci rozsahu nádorů a stupně jeho proliferace.

Po nitrožilním podání je toto radifarmakum fyziologicky akumulováno v játrech, žaludku, pankreatu a kostní dřeni, někdy také ve střevě, slinných a slzných žlázách a močovém traktu. Fyzikální poločas ^{11}C je pouze 20 minut, což obecně ztěžuje dostupnost radiofarmak značených tímto radionuklidem.

Další PET radiofarmaka použitelná v onkologii

V onkologii lze dále při PET zobrazování využít ^{11}C -tyrosin a ^{11}C -thymidin, které jsou markery syntézy proteinů, resp. buněčné proliferace. S jejich použitím však nejsou v klinické praxi dostatečné zkušenosti. Jejich výroba je komplikovaná, jsou obtížně dostupné a neposkytují při PET dostatečně kontrastní zobrazení (na rozdíl od ^{18}F -FDG).

Zásadní nevýhodou PET je nepřesnost v anatomické lokalizaci detekovaného ložiska a neschopnost zobrazit strukturální podklad léze. Proto přibližně jedna třetina FDG-PET nálezů vyžaduje další specifikaci – nejčastěji pomocí CT.

Porovnání nálezů provedených na různých pracovištích za různých podmínek je ovšem nepřesné a v praxi obtížně proveditelné. Dnes jsou však již moderní přístroje kombinací PET a CT, takže nevýhody odpadají.

Klinické indikace PET v onkologii

PET je v klinické praxi využívána zejména v následujících indikacích:

1. odlišení benigních a maligních lézí
2. stanovení stadia nádoru ("staging"; detekce metastáz v regionálních lymfatických uzlinách – tzv. N-staging, detekce vzdálených metastáz - M-staging)

3. stanovení stupně malignity

4. sledování efektu radio- nebo chemoterapie

5. detekce relapsu onemocnění a restaging

6. recidiva nádoru

Nádory nejčastěji diagnostikované pomocí PET

Maligní lymfomy

PET se využívá v rutinní klinické praxi v diagnostice Hodgkinovy nemoci i nehodgkinských lymfomů (NHL). Přínosná je zejména ve stanovení stadia u obou typů maligních lymfomů a v kontrole terapeutického efektu.

Ve srovnání s CT nebo MRI je senzitivita PET při zjišťování stadia onemocnění asi o 10 % vyšší (85 % až 90 %). PET je velmi senzitivní vyšetření v detekci extranodálních lézí (až 100 % - senzitivita CT je okolo 65 %).

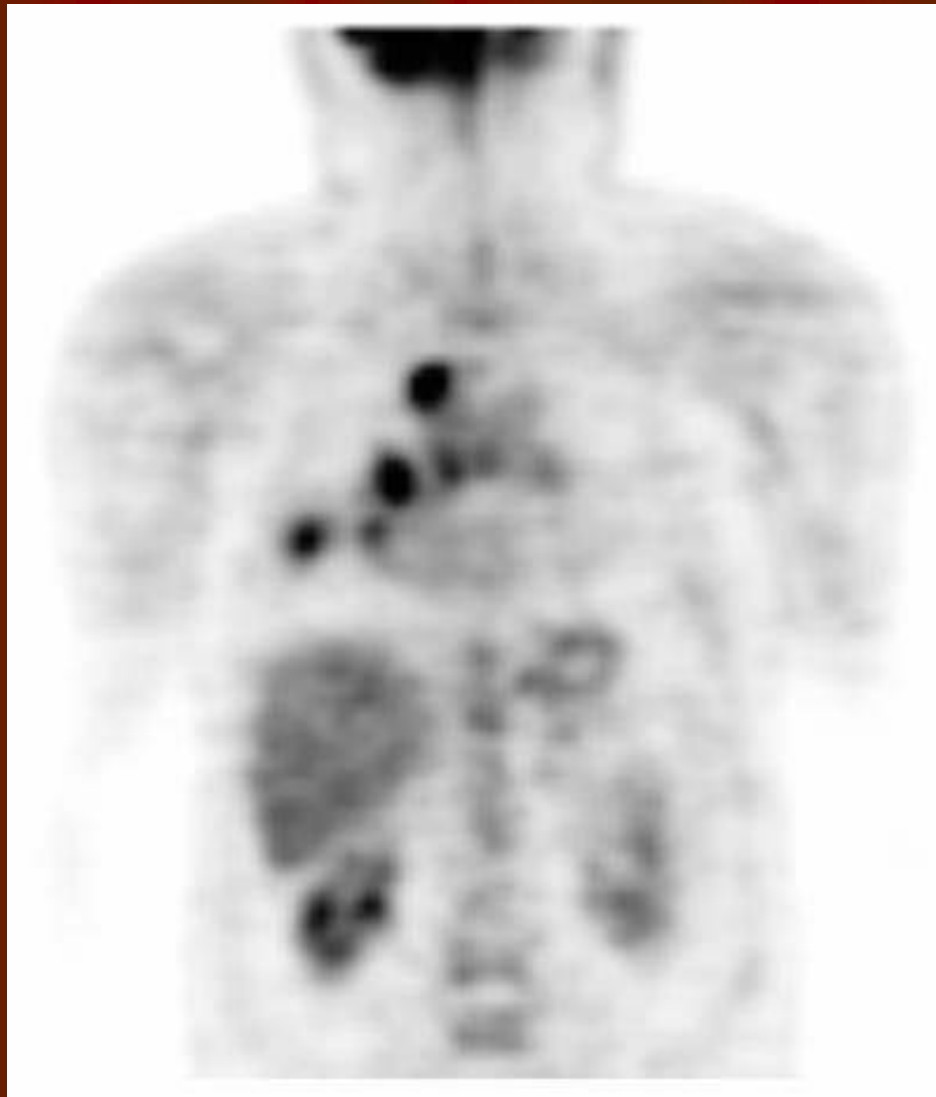
Dále se PET využívá při detekci viabilních lymfomů po chemoterapii, kdy je zjištěna při CT reziduální léze. Podle výsledku CT vyšetření nelze obvykle rozhodnout, zda je v této lézi viabilní nádorová tkáň, PET však tuto informaci podá se senzitivitou až 90 %.

Málo zkušeností je s využitím PET při diagnostice low-grade NHL.

Karcinom plic

V diagnostice plicních karcinomů hraje PET důležitou roli zejména v diferenciální diagnostice benigních a maligních plicních uzlů (senzitivita 96 %), v detekci metastáz do regionálních lymfatických uzlin (senzitivita 94 %), v detekci vzdálených metastáz (senzitivita 99 %) a recidivy nádoru, kde napomáhá především v odlišení nádoru od jizvy po léčbě (senzitivita 90 %).

***¹⁸F-FDG PET scan
u pacienta
s karcinomem
pravé plíce
metastazujícím do
uzlin hilových a
paratracheálních***



Maligní melanom

U tohoto nádoru PET přispívá v detekci metastáz v regionálních lymfatických uzlinách a metastáz vzdálených. Akumulace FDG ve tkáni maligních melanomů je velmi vysoká. Senzitivita PET v detekci metastáz je okolo 85 %, senzitivita CT je pouze okolo 55 %.

Karcinom prsu

Zde může hrát PET roli v diferenciální diagnostice mamograficky neurčitých lézí. Může odlišit maligní léze od benigních (senzitivita 90 % až 100 %). Dále je PET užitečná v detekci metastáz v regionálních uzlinách i vzdálených metastáz.

Diferencovaný karcinom štítné žlázy

U některých pacientů s metastázami diferencovaného karcinomu štítné žlázy (tj. folikulárního nebo papilárního karcinomu) dochází k jejich dediferenciaci s následnou ztrátou schopnosti akumulovat radiojód, zatímco je zachována syntéza tyreoglobulinu.

Detekce takovýchto metastáz celotělovou scintigrafií pomocí ^{131}I není možná a na jejich přítomnost ukazuje pouze elevace hladiny nádorového markeru tyreoglobulinu v séru. Prognóza pacientů s dediferenciací karcinomu štítné žlázy je nepříznivá. PET pomocí ^{18}F -FDG má v detekci takovýchto metastáz senzitivitu okolo 94 % a specificitu 95 %.

Gastrointestinální nádory

- karcinom jícnu

Podobně jako jiné maligní epiteliální nádory má i karcinom jícnu vysokou utilizaci glukózy a vykazuje tedy vysokou akumulaci FDG. PET je u tohoto karcinomu využívána zejména ke stanovení jeho stadia ("staging"); zvláště k posouzení generalizace do vzdálenějších lymfatických uzlin a vzdálených metastáz (odlišení metastáz v regionálních uzlinách je pomocí PET obtížné, protože uzliny jsou lokalizovány velmi blízko primárního nádoru, který má rovněž vysokou akumulaci FDG).

- **karcinom pankreatu**

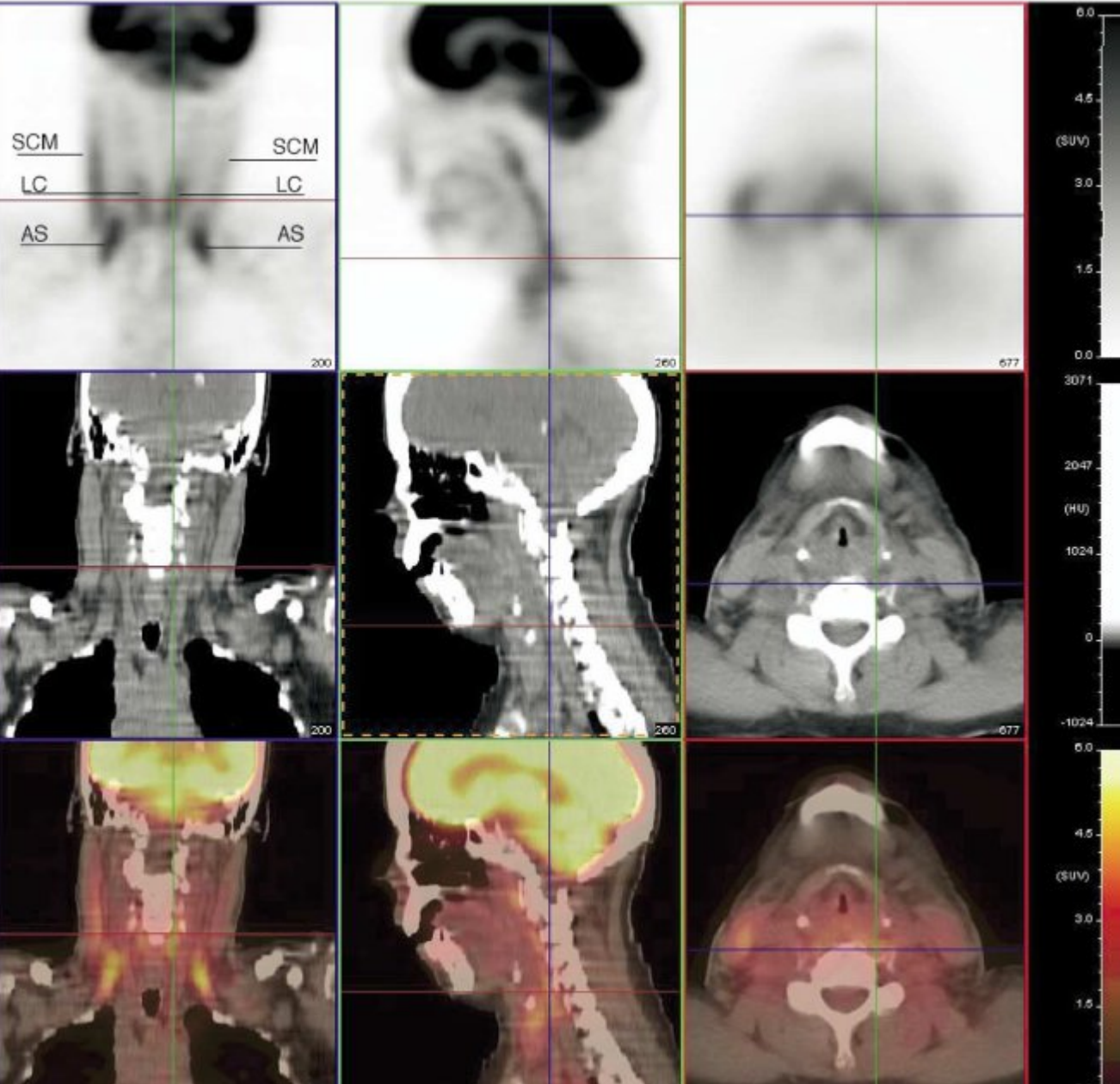
V diagnostice pankreatických lézí má FDG-PET největší význam pro odlišení chronického zánětlivého procesu pankreatu od maligního nádoru (senzitivita okolo 92 %). Významnou roli může PET sehrát rovněž v detekci relapsu nádoru.

- **kolorektální karcinom**

Využití FDG-PET spočívá v monitorování efektu terapie a relapsu nádoru ("restaging").

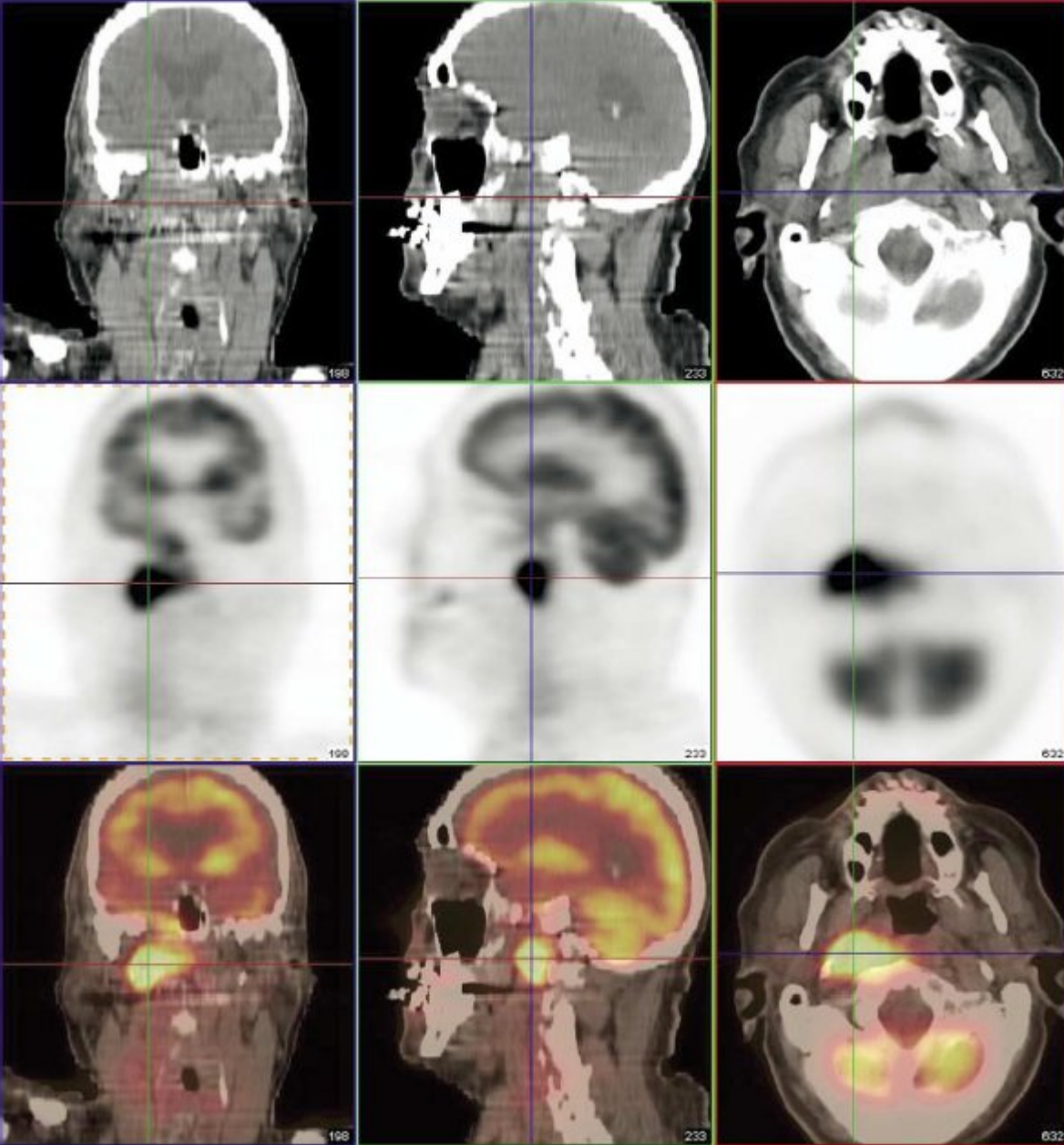
Karcinomy hlavy a krku

PET může velmi přesně detekovat diseminaci nádoru do regionálních lymfatických uzlin (tzv. N-staging) - senzitivita až 100 %. Ve srovnání s konvenčními zobrazovacími metodami, jako jsou CT a MRI, je mnohem přesnější. Podobně je PET užitečná v detekci recidivy nádoru po léčbě.

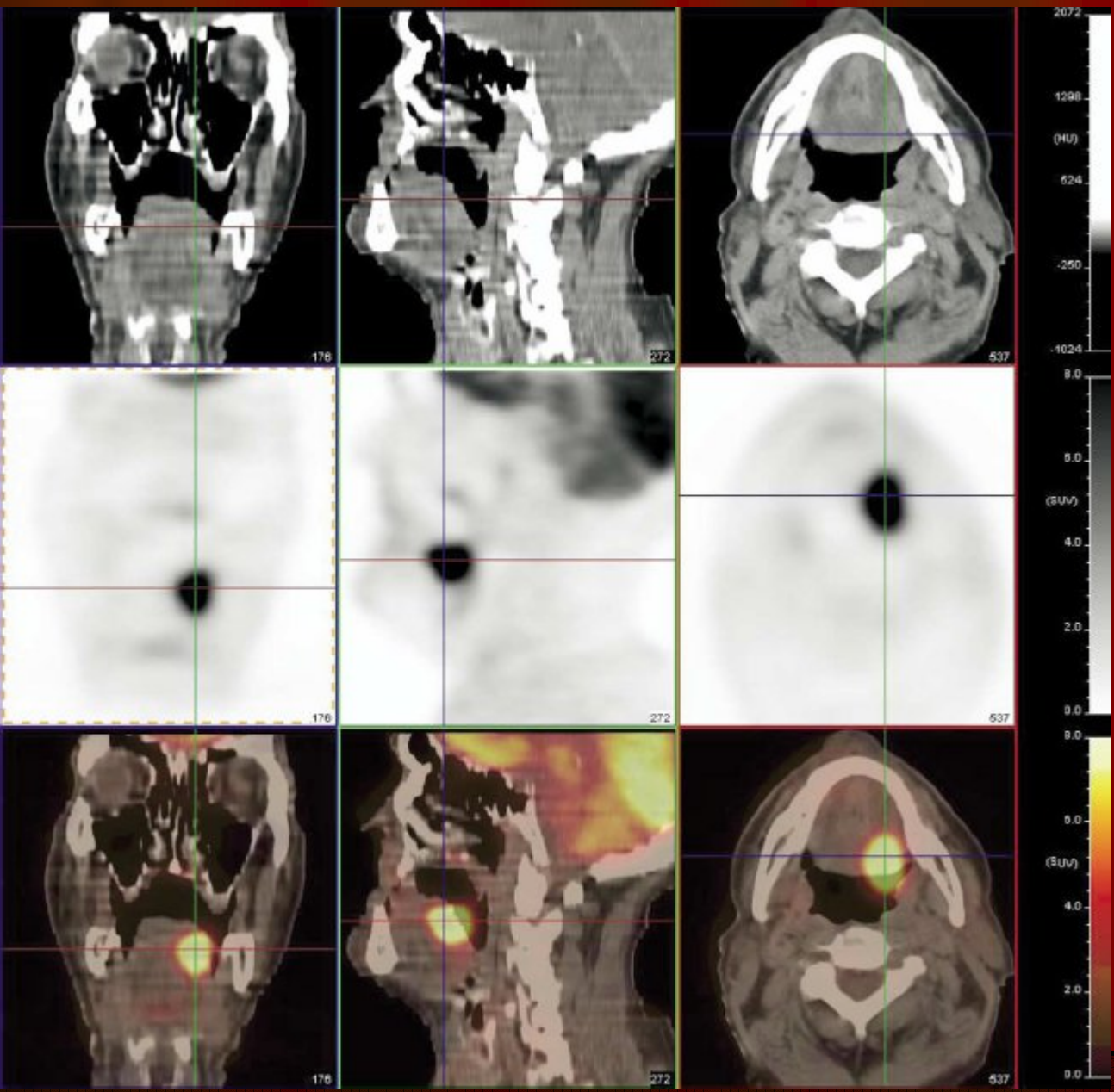


Zobrazení
normálních
struktur hlavy a
krku

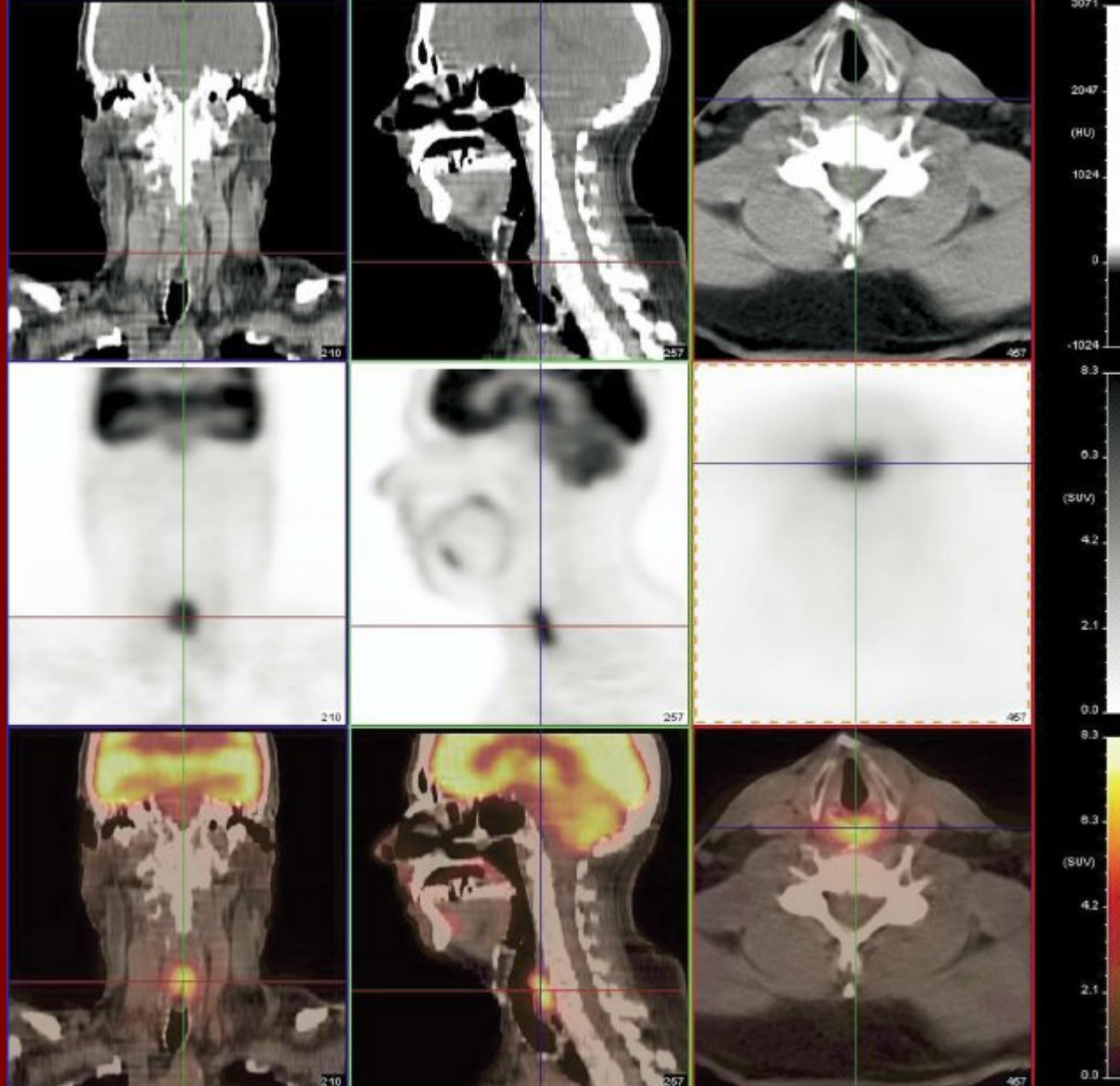
PET/CT



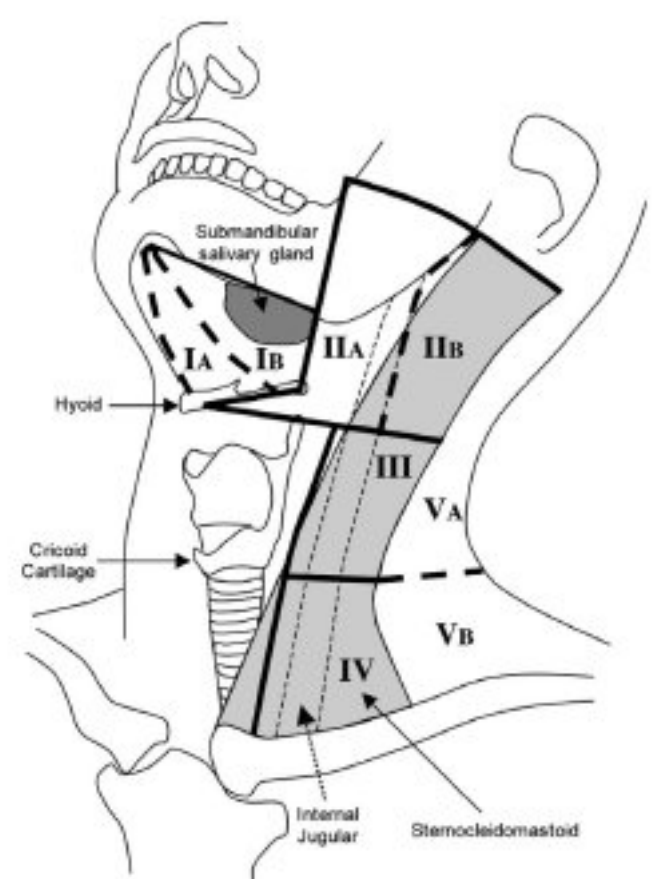
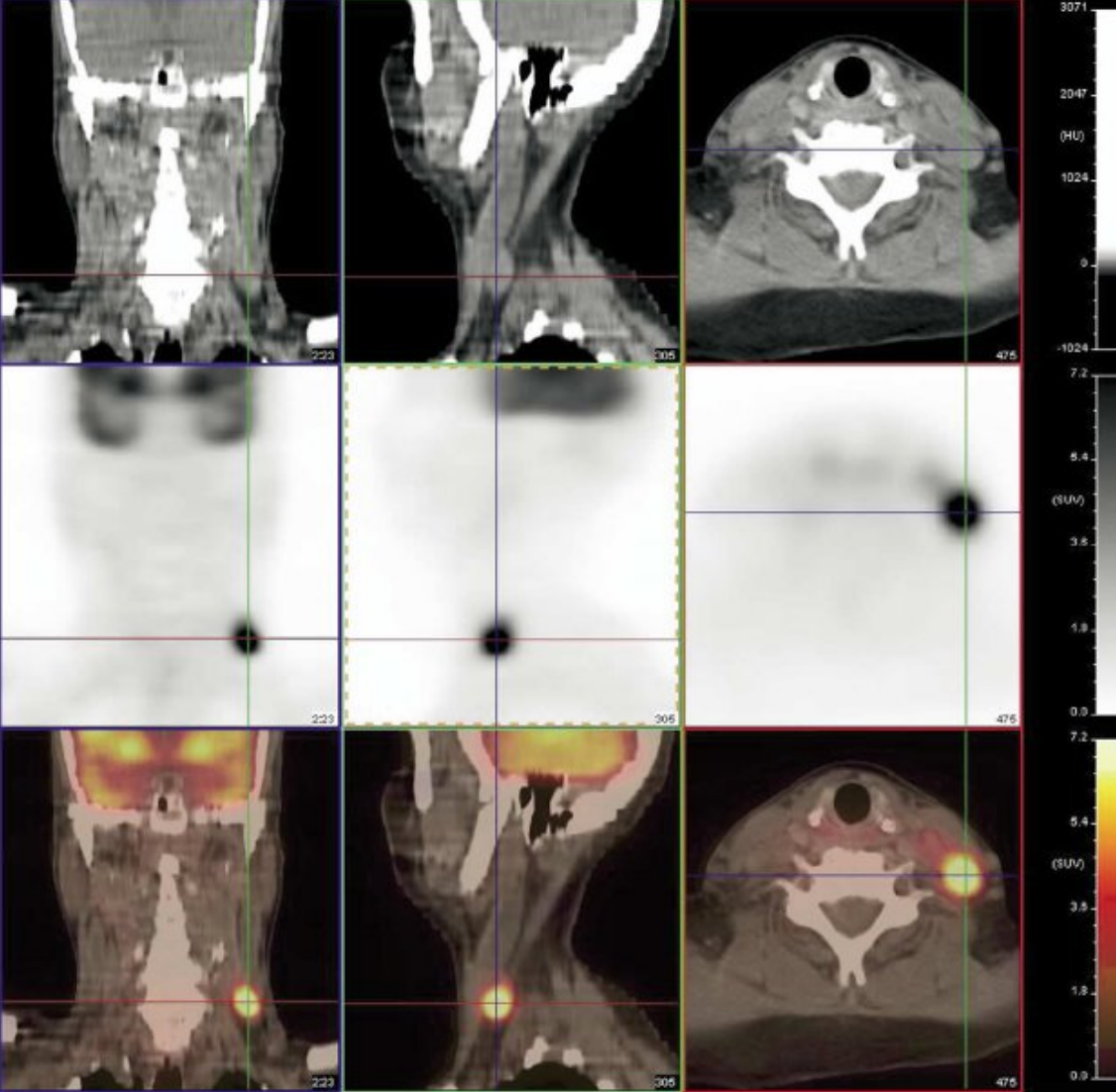
Karcinom ze skvamózních buněk v nasofaryngu vpravo vzadu. PET/CT slouží k detekci jakýchkoliv metastáz, k určení rozsahu onemocnění a je vodítkem k plánování radioterapie



Ca levé části
jazyka



Ca cercikálního esofagu, který vznikl po předchozí radioterapii ca laryngu



Metastáza v uzlině na úrovni Vb (za m. sternocleidomastoideus)

Nádory mozku

V diagnostice mozkových nádorů je PET využívána v následujících indikacích:
odlišení recidivy a pooperační/postradiační jizvy
u "high-grade" gliomů
posouzení stupně malignity

detekce reziduální nádorové masy po operaci
lokalizace nádoru před biopsií
odlišení mozkových lymfomů od toxoplazmózy

Karcinom neznámého původu

Karcinom neznámého původu je relativně častým klinickým stavem (asi 5 % v diagnostice karcinomů). Prognóza je obvykle velmi nepříznivá s průměrnou dobou přežití pouze 4 až 8 měsíců. Cílem terapie je v těchto případech většinou pouhá paliace. Hlavními terapeutickými modalitami bývá chemoterapie a radioterapie. Pomocí PET lze detekovat primární karcinom asi v 50 ? 80 %, regionální uzlinové metastázy asi v 80 % a vzdálené metastázy v 90 % případů.

PET/CT

Jednou z nejnovějších zobrazovacích modalit je tzv. PET/CT. Jde o hybridní systém kombinující spirální výpočetní tomografii (CT) s pozitronovou emisní tomografií (PET). CT poskytuje detailní strukturální a anatomické informace, PET naopak funkční informace o regionálním metabolismu.

Kombinací obou informací získaných naráz při jednom vyšetření lze dosáhnout optimálního výsledku především v onkologické diagnostice.

Hybridní skener tvoří spirální CT skener a PET kamera. Vyhodnocovací konzole umožňuje kromě obvyklého zobrazení řezů z PET nebo CT navíc plynulé míchání obou modalit v jediném obrazu. Vlastní snímání onkologických vyšetření je zahájeno 1-2 hodiny po intravenózním podání FDG.

Začíná se přehledným topogramem, na kterém se definuje rozsah snímání. Následuje spirální CT ve zvoleném rozsahu a bezprostředně poté i PET. Snímání CT trvá několik desítek sekund, PET necelou půlhodinu.

Klinické aspekty využití PET/CT

Využití PET/CT lze provést dvěma základními způsoby:

Provedení PET a plnohodnotného CT, tj. včetně perorálního a intravenózního podání kontrastní látky. Takové vyšetření je vhodné v případech, kdy bez ohledu na indikaci k FDG-PET je tak jako tak zapotřebí provést CT vyšetření. Příkladem může být předoperační TNM staging kolorektálního karcinomu.

Kombinace PET a tzv. „low dose“ CT, tj. CT se sníženou intenzitou záření, která vede k podstatně nižší radiační zátěži při o něco menším tkáňovém rozlišení (tkáňové rezoluci) CT zobrazení. Toto vyšetření je možno považovat za anatomicky přesnou PET.

Její indikace je vhodná např. v situacích, kdy plnohodnotné CT vyšetření již bylo provedeno, ale nebyla stanovena uspokojivá diagnóza. Typickým příkladem může být upřesnění stagingu bronchogenního karcinomu.

Moderní konstrukce hybridního systému udržuje dávku ionizujícího záření pro pacienta na nízké úrovni. Citlivější PET umožňuje aplikovat nižší aktivity radiofarmaka ve srovnání s doposud běžnými PET kamerami.

,Ušetřená´dávka z radiofarmaka je pak ,doplněna´dávkou z ,low dose´ CT, takže pacient obdrží z hybridního PET/CT vyšetření podobnou dávku jako z běžného PET vyšetření. Ta se pohybuje kolem 10 mSv, což odpovídá dávce z přírodního pozadí absorbované přibližně za 4 roky života. Pro srovnání dávka ze starších, dosud běžně používaných CT přístrojů je podstatně vyšší.

Imunoscintigrafie

Imunoscintigrafie využívá k detekci nádorů značených monoklonálních protilátek nebo jejich fragmentů (radioimunodetekce). Imunizace myší nádorovými antigeny vede k tvorbě protilátek, z nichž se pak na umělých kulturách získávají monoklonální protilátky a jejich Fab fragmenty.

Princip imunoscintigrafie v detekci nádorů

Monoklonální protilátky nebo jejich Fab´ fragmenty jsou označeny vhodným radionuklidem - nejčastěji ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{123}I nebo ^{131}I . Značená protilátka (nebo fragment) se po nitrožilní aplikaci selektivně váže relativně pevnou vazbou na epitop - vazebnou část antigenu nádorové buňky. Zvýšenou koncentraci značených protilátek v nádoru pak můžeme zobrazit zevní detekcí pomocí scintilační kamery.

V současné době je v onkologické diagnostice k dispozici poměrně značné množství značených protilátek proti řadě nádorových antigenů. Jsou používány např. v detekci melanomů, kolorektálních karcinomů, karcinomů prsu, ovária, pankreatu, prostaty, plic, lymfomů, nádorů hlavy a krku, sarkomů a neuroblastomů.

V České republice jsou dnes komerčně dostupné např. monoklonální protilátky proti CEA (^{99m}Tc -anti-CEA Fab λ - s komerčním názvem CEA-Scan nebo Scintimun CEA) určené zejména pro diagnostiku kolorektálního karcinomu a karcinomu ovária.

Obecné indikace imunoscintigrafie

Značené monoklonální protilátky a jejich fragmenty jsou v onkologii používány zejména v následujících indikacích:

1. zjištění klinického stadia nádoru předoperačně ("staging")
2. hodnocení recidiv nádoru a diseminace po terapii

3. lokalizace okultních lézí u pacientů se stoupající hladinou nádorových markerů v séru

4. hodnocení odpovědi na léčbu

5. určení možných kandidátů pro radioimunoterapii (je založena na stejném principu jako imunoscintigrafie, protilátka je ale označena zářičem beta)

Za výhodu při imunoscintigrafii lze považovat skutečnost, že jednorázová nitrožilní aplikace značené protilátky postačí při celotělové scintigrafii k detekci primárních i sekundárních maligních lézí. SPECT usnadňuje detekci lézí v důsledku vyššího kontrastu obrazu. Často je senzitivita detekce nádorů pomocí imunoscintigrafie vyšší než při použití morfologických zobrazovacích metod (např. CT) a to zejména u lézí měkkých tkání v oblasti břicha (kromě jater) a pánve.

^{67}Ga – citrát

^{67}Ga - citrát byl zaveden do onkologické diagnostiky v 70. letech minulého století. Galium ^{67}Ga je získáváno v cyklotronu bombardováním zinku ^{68}Zn . Rozpadá se na zinek ^{67}Zn s poločasem 77,9 hodin záchytem elektronu K. Nevyzařuje korpuskulární záření, zatěžuje tkáň relativně malou dávkou záření.

Kritickým orgánem je tlusté střevo, kde dávka záření dosahuje 0,25 mSv/MBq. Dávka pro játra je 0,11 mSv/MBq a pro kostní dřeň 0,16 mSv/MBq. Celotělová dávka je 0,07 mSv/MBq. Protože se obvykle aplikuje 185 – 370 MBq, je celotělová dávka pro jedno vyšetření 13 – 26 mSv.

Galium vyzařuje 4 energie elektromagnetického záření: 93 keV (40 %), 184 keV (24 %), 296 keV (22 %) a 388 keV (7 %). Při zobrazování pomocí scintilační kamery se využívají jen fotopíky ve scintilačním spektru odpovídající prvním třem energiím. Pro aplikace nemocným se používá galium ve formě citrátu s neutrálním pH.

^{67}Ga je chemicky analog iontu železa.

Galium ^{67}Ga se aplikuje intravenózně. Aplikované aktivity se pohybují mezi 185 a 370 MBq. Po aplikaci se ^{67}Ga - citrát váže na transportní bílkovinné nosiče transferin, který je zodpovědný za transport železa, a laktoferin s vyšší afinitou k nádorům. U rychle proliferujících nádorů s vysokou úrovní syntézy DNA vede zvýšená aktivita transferinových receptorů CD 71 ke zvýšenému navázání ^{67}Ga - citrátu v nádorové tkáni.

Asi 15 – 25 % aplikované aktivity se vylučuje během prvních 24 hodin po injekci močí, pak se podstatná část aktivity vyloučí stolicí. Aktivita krve a tkání zůstává dlouho vysoká a potřebného kontrastu se dosáhne obvykle až po 72 hodinách po aplikaci, kdy se provádí scintigrafie.

Fyziologická koncentrace v abdominální oblasti znesnadňuje detekci zde lokalizovaných nádorů. Nemocného je potřeba na snímkování připravit důkladným vyprázdněním střevního obsahu (podáním laxativ nebo klysmaty), jinak se snímky břicha nedají interpretovat vzhledem k vysoké aktivitě stolice.

Při interpretaci scintigramů může pomoci v odlišení střevního obsahu radiofarmaka sledování jeho dynamiky v časových odstupech (za 24 nebo 48 hodin), kdy radioaktivní látka obsažená ve střevech mění s časem svou lokalizaci, zatímco v nádorech svou polohu nemění.

Tyto pozdní snímky mají sice již špatnou kvalitu vzhledem k malé aktivitě, umožňují však většinou rozlišit aktivitu, která se ve střevech pohybuje. Aktivní ložiska, která zůstávají stacionární, nejsou pravděpodobně ve střevním obsahu.

Biodistribuce

Protože distribuce galia v organismu je komplexní, je třeba určité zkušenosti při interpretaci snímků k rozlišení fyziologických variant, resp. artefaktů od patologických lézí. ^{67}Ga - citrát se fyziologicky akumuluje (kromě ledvin a později střev) ve tkáních s velkou koncentrací laktoferinu.

Symetrická oboustranná akumulace galia v ledvinách je pravidlem v prvních 24 hodinách po injekci. Do 72. hodiny přetrvává v případech poškození jaterní tkáně. Orgány s fyziologickou akumulací galia jsou slinné a slzné žlázy, nosohltan, kostní dřeň, slezina a játra.

Slabá nebo chybějící akumulace galia v játrech může být způsobena kompetitivním vychytáváním radiofarmaka v nádoru nebo zánětu, dále aplikací cytostatik ve 24 hodinách před podáním galia, vysokou hladinou železa v krvi nebo difúzním onemocněním jater.

K akumulaci ve slinných žlázách dochází často v důsledku radiační sialoadenitis (po radioterapii). Příčinou akumulace však mohou být i jiné afekce, např. lupus erythematodes, selhání ledvin a sarkoidóza.

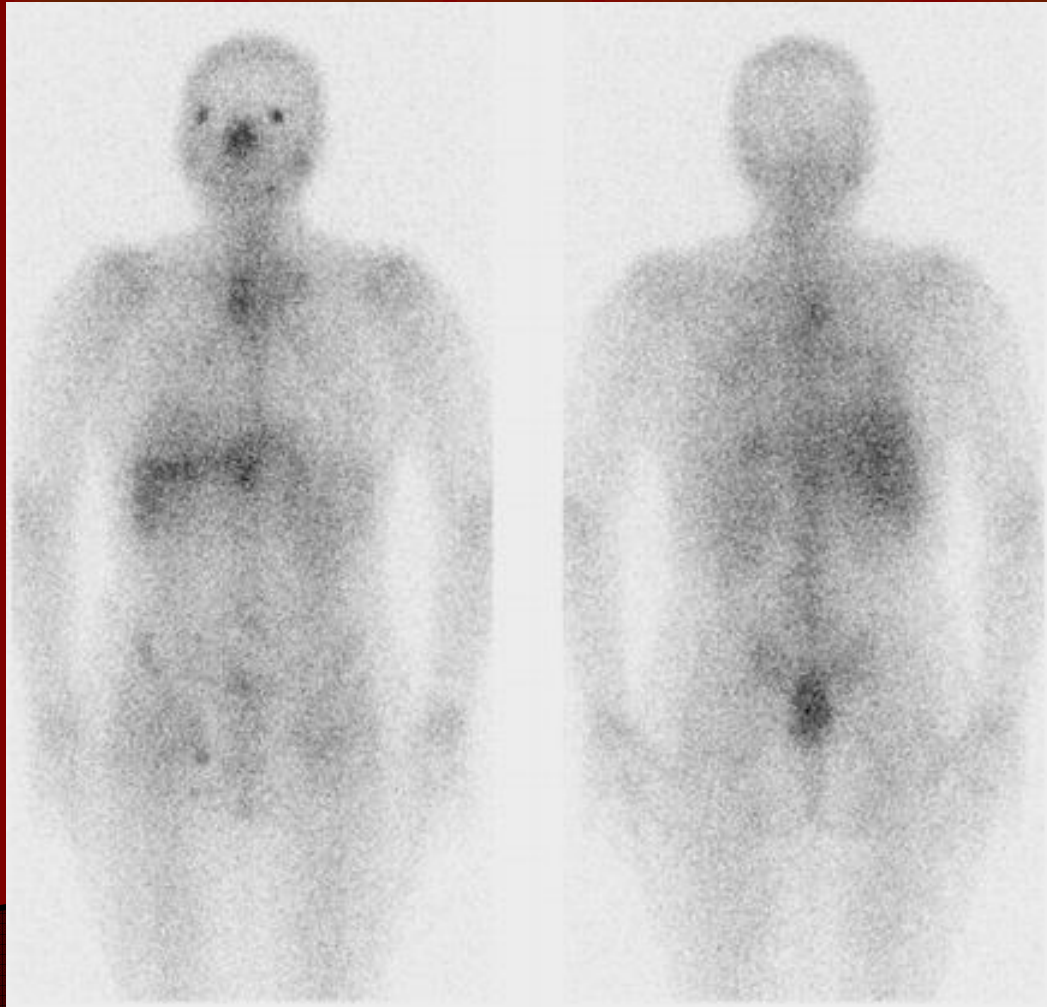
Normálně je galiem zobrazen rovněž thymus u mladých jedinců (asi do 18 let). Častá je dále fyziologická kumulace galia v epifýzách dlouhých kostí. Mammy akumulují galium během laktace, po podání cyklických estrogenů nebo během těhotenství. Mírná akumulace galia ve tkáních mammy, vyskytující se asi u 10 – 15 % mladých žen se považuje za fyziologickou variantu.

V plicích může být zvýšená akumulace po lymfangiografii v důsledku sterilní pneumonitis. Koncentrace galia ve sternu může být tak vysoká, že budí podezření na nádor a rozlišení se provádí pouze na základě anatomické lokalizace. Také úhly (póly) lopatek mohou svou zvýšenou akumulací vést k diagnóze nádorového postižení žeber, případně nádorového postižení uzlin.

Kromě nádorů se ^{67}Ga - citrát akumuluje v zánětlivých procesech, v čerstvých operačních ranách či místech po punkcích (až 1 týden), v ložiscích sarkoidozy. Někdy lze pozorovat zvýšenou koncentraci galia v plicních hledech, obzvláště u kuřáků, ale také po chemoterapii nebo radioterapii. Po chemoterapii se může objevit hyperplazie thymu, který může být chybně interpretován jako patologický nález.

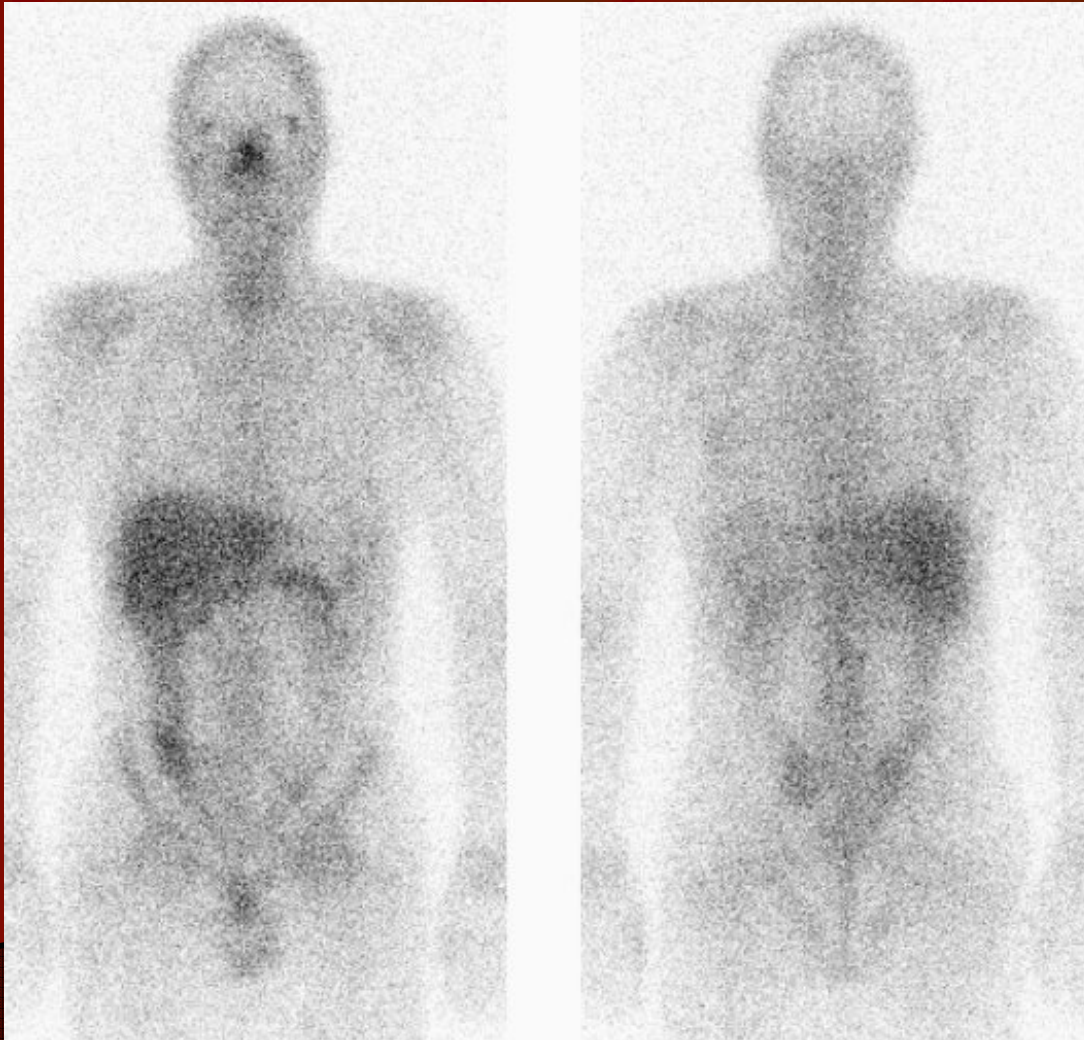
Neonkologická indikace Sarkoidoza

72 hod. po aplikaci.
54 letý pacient se sarkoidozou
nitrohrudních uzlin

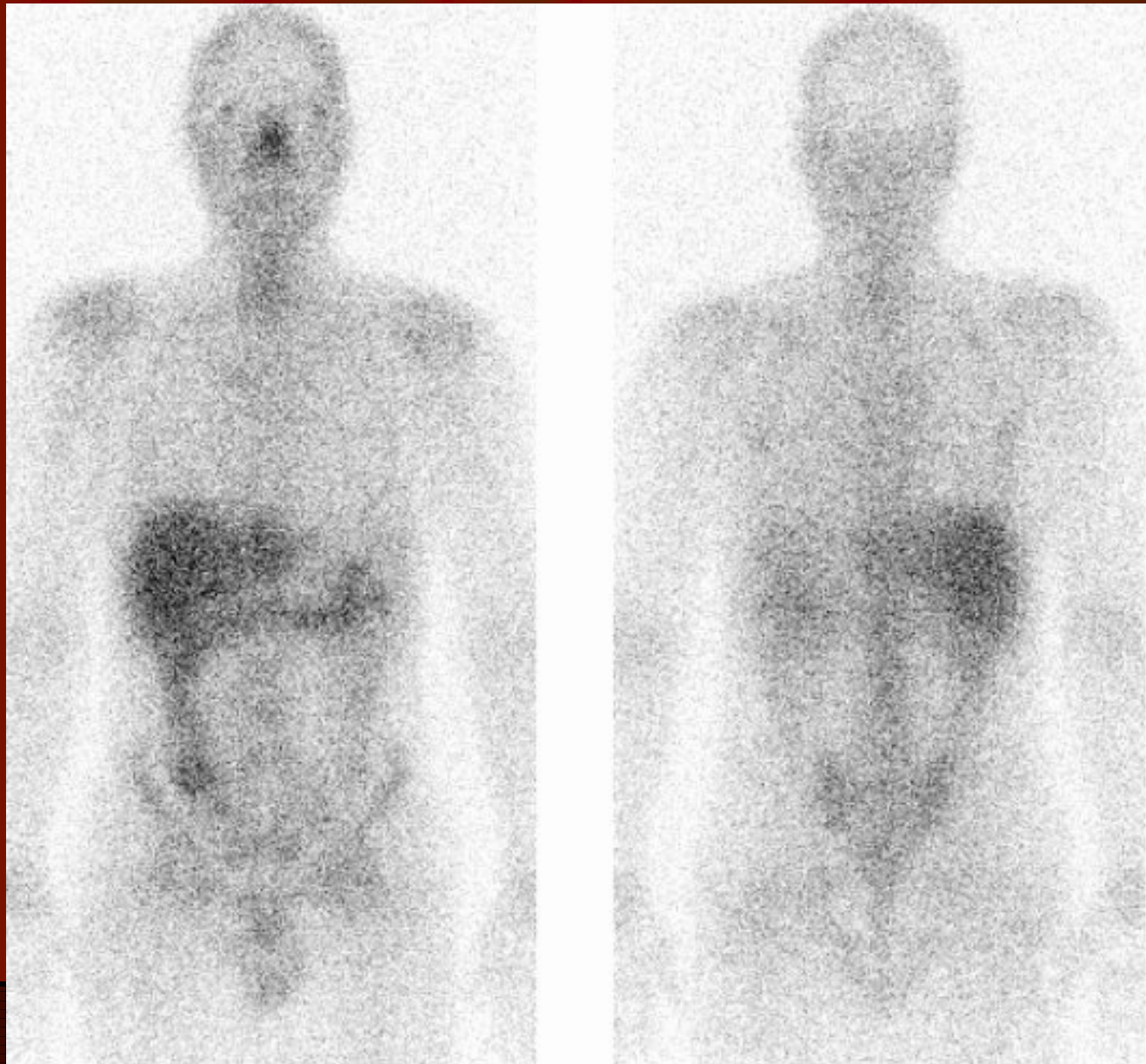


Záněť vs. tumor

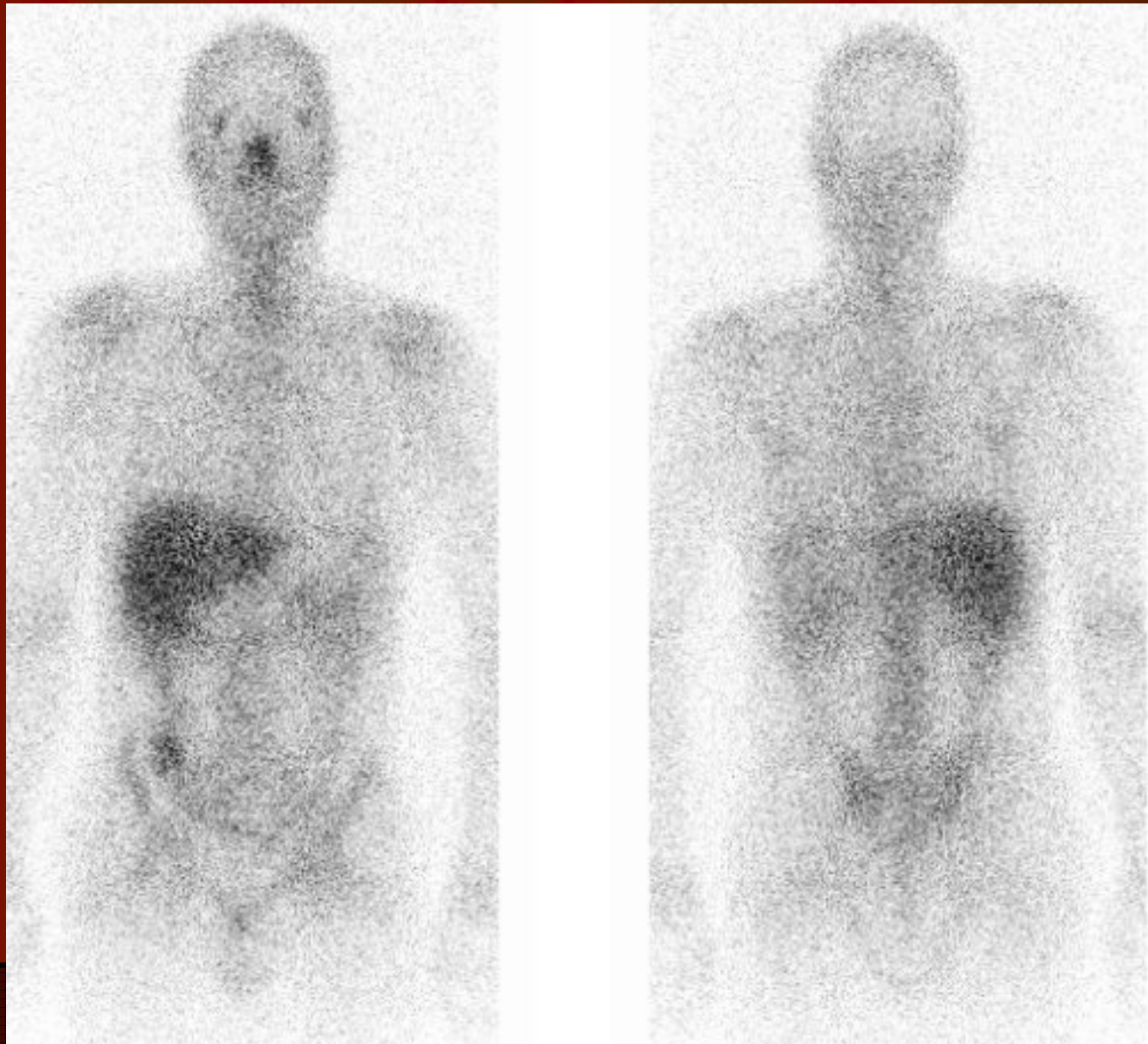
72 hod. po aplikaci. 35 letý pacient s M. Hodgkin s pravostrannou kolitidou



96 hod. po aplikaci. 35 letý pacient s M. Hodgkin s pravostrannou kolitidou



102 hod. po aplikaci. 35 letý pacient s M. Hodgkin s
pravostrannou kolitidou



Důležité je rovněž vědět, že podání paramagnetické kontrastní látky gadolinia, používané při zobrazování magnetickou rezonancí, může být příčinou snížené koncentrace galia v patologických lézích, a proto by galiová scintigrafie neměla být prováděna nejméně 24 hod. po jeho aplikaci.

^{67}Ga - citrát se akumuluje pouze ve viabilních nádorových buňkách. Po chemoterapii nebo radioterapii jeho akumulace v nádorech klesá a tento pokles může být dočasný. Proto se lze nesprávné interpretaci scintigramů vyhnout provedením galiové scintigrafie před terapií nebo 3 až 4 týdny po terapii.

Obecné indikace

Na základě samotného pozitivního scintigramu nelze stanovit diagnózu nádoru. Vyšetření však dobře informuje o rozsahu onemocnění a může být proto nápomocné pro cílenou biopsii, případně i další vyšetřovací metody pro diferenciální diagnózu.

Obecně je galiová scintigrafie indikována v případech, kde je podezření na lymfom nebo bronchogenní karcinom, dále tam, kde je potřeba zjistit celkový rozsah již detekovaného karcinomu, při sledování účinků terapie u nádorů scintigraficky vyšetřených před jejím zahájením a u nemocných, u kterých jsou příznaky neoplastického onemocnění. Podle typu nádoru můžeme indikace rozdělit na hlavní (lymfomy, karcinom plic, testikulární nádory) a vedlejší (melanom, nádory jater).

Hlavní indikace galiové scintigrafie

Lymfomy

Ve srovnání s konvenčním RTG vyšetřením a CT je galiová scintigrafie při zjišťování stadia onemocnění považována za přesnější metodu, protože obě radiodiagnostické metody často podhodnocují rozsah onemocnění. Senzitivita galiové scintigrafie u Hodgkinovy choroby a nehodgkinských lymfomů se pohybuje od 30 do 80 % podle histologické formy.

Senzitivita se také mění podle lokalizace detekovaných lézí a je nejlepší u povrchových lézí. Menší senzitivitu má vyšetření pro axilární uzliny a pro léze intraabdominální. Pro detekci mediastinálního postižení má galiová scintigrafie senzitivitu větší než radiografie. Byl prokázán vzájemný vztah mezi stupněm malignity a intenzitou akumulace ^{67}Ga - citrátu u maligních lymfomů.

Detekce lymfomu v abdominální oblasti je mnohem obtížnější než u jiných lokalizací. Při detekci postižení abdominálních uzlin bylo v průměru dosaženo jen 53 % spolehlivosti. Také postižení sleziny se detekuje velmi obtížně vzhledem k fyziologické akumulaci galia v tomto orgánu a bylo dosaženo jen asi 50 % spolehlivosti. Galiová scintigrafie se u lymfomů provádí při prvním záchytu pro stanovení klinické klasifikace.

Je také velmi užitečným vyšetřením v posouzení odpovědi na terapii. Časná detekce relapsu onemocnění je velmi důležitá, protože terapie je u nemocných s minimálním rozsahem onemocnění efektivnější. Lze tedy galiovou scintigrafii využít jako prognostického indikátoru. Poměrně vysoké procento nemocných může mít relaps v nových lokalizacích ve srovnání s obdobím před terapií, což podtrhuje důležitost provádět vždy celotělovou scintigrafii.

Pokud je krajina pod bránicí postižena, může výsledek scintigrafie sloužit k orientaci při cílené biopsii, zejména v případech, kdy není zvětšena žádná povrchová uzlina. Galiovou scintigrafií se může odhalit i klinicky němé postižení kostí i jiných orgánů, které nemocného klasifikují do stadia IV a v mnoha případech se tak nemocný ušetří dalších diagnostických procedur.

Lymfomy s nižším stupněm malignity ("low-grade" lymfomy) mohou mít nízký stupeň akumulace galia a k jejich detekci se doporučuje použít jiných radiofarmak (^{201}Tl - chlorid nebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MIBI).

Karcinom plic

Všechny histologické typy bronchogenních karcinomů vykazují relativně vysokou akumulaci ^{67}Ga - citrátu. Pomocí galia může být detekováno okolo 90 % primárních plicních tumorů, díky relativně vysoké senzitivitě galiové scintigrafie. Naproti tomu publikované informace týkající se využití metody ke zjištění stadia nádoru jsou sporné. Senzitivita závisí přímo na velikosti detekovaného nádoru.

U nádorů do průměru 3 cm je 75 %, mezi 3 a 5 cm 93 % a u větších než 5 cm 97 %.

Z periferních maligních plicních tumorů akumuluje galium 94 %, zatím co u benigních nádorů nacházíme zvýšenou akumulaci jen v 50 % případů. Na prvním místě je třeba při diagnostice plicních nádorů provést skiagrafické vyšetření, které má menší rozlišovací schopnost než galiová scintigrafie. Není dobré provádět galiovou scintigrafii při pouhém podezření na plicní nádor.

Scintigrafie však může detekovat 75 až 84 % postižených uzlin v mediastinu, což je sice menší senzitivita než u mediastinoskopie, ale naproti tomu je scintigrafické vyšetření neinvazivní. Jeho výsledek navíc může být nápomocný při následné mediastinoskopii. Přestože rutinní používání galiové scintigrafie nelze pro zjišťování stadia maligního onemocnění plicních karcinomů doporučit, může toto vyšetření poskytovat důležité prognostické informace, které nelze získat při vyšetření pomocí CT.

Pozitivní nález v hilu při galiové scintigrafii prováděné při radiologicky prokázaném plicním tumoru svědčí pro postižení hilových uzlin. Samotný pozitivní scintigrafický nález v hilu bez prokázaného periferního nádoru je třeba ověřit i jinými diagnostickými metodami. Extrathorakální metastázy plicních nádorů se prokazují nejdříve galiovou scintografií a pak ověřují jinými metodami, zejména radiologickými, scintigrafickými a biopsií.

Testikulární nádory

^{67}Ga může být akumulováno v zánětech varlat a naproti tomu může být výsledek scintigrafie negativní u některých primárních testikulárních nádorů. Vysokou senzitivitu (92 %) má však galiová scintigrafie při detekci šíření nádorového onemocnění do ilických a paraaortálních uzlin a může sloužit jako podklad pro radioterapii.

Vedlejší indikace galiové scintigrafie Melanom

Senzitivita galiové scintigrafie při detekci klinicky němého melanomu je relativně nízká (54 % až 60 %) a procento falešně pozitivních výsledků je relativně vysoké. Proto se metoda nehodí pro vyhledávání melanomů. Na výsledek má vliv i lokalizace nádoru.

Vyšší senzitivity (nad 60 %) bylo dosaženo při postižení kostí, lymfatických uzlin, plic, mozku a jater, nižší u postižení kůže a podkoží (pod 50 %) a nejnižší při lokalizaci nádoru v gastrointestinálním traktu, ledvinách a nadledvinkách.

Detekce melanomu v oku galiovou scintigrafií byla neúspěšná. Mnohem lepších výsledků při detekci melanomu bylo dosaženo imunoscintigrafií pomocí značených monoklonálních protilátek.

Nádory jater

Galiová scintigrafie může být užitečná u nemocných s jaterní cirhózou k rozlišení ložiskových lézí negativně zobrazených při statické scintigrafii jater pomocí ^{99m}Tc – S koloidu, jejichž příčinou může být hematoma, pseudotumory nebo regenerativní cirhotické noduly.

Asi 90 % hepatomů akumuluje galium, zatímco u cirhotických pseudotumorů je akumulace zvýšená jen asi v 5 % případů. Jaterní metastázy a benigní hepatické adenomy akumuluji galium v 50 % případů. Vzhledem k vysoké senzitivitě při detekci ložiskových lézí v játrech je třeba vždy nejdříve provést statickou scintigrafii s ^{99m}Tc – S koloidem. Její nízká specifita může být zlepšena následnou galiovou scintigrafií. Vyšetření jater pouze galiovou scintigrafií se neprovádí pro malou diagnostickou hodnotu.

Thalium

^{201}Tl je kationt s biologickými vlastnostmi podobnými draslíku. Je to cyklotronový produkt, který se rozpadá elektronovým záchytem za emise charakteristického rtg záření o energii kolem 80 keV. Fyzikální poločas rozpadu je 73 hod. Primární rolí thalia v nukleární medicíně je vyšetření perfuze myokardu a jeho viability, je ho možno využít také k zobrazení příštítných tělísek a v nespecifické onkologické diagnostice.

Mechanismus akumulace v nádorech je následný.

Thalium vstupuje aktivně do viabilních nádorových buněk sodíko-draslíkovou pumpou. Akumulace v nádorových buňkách je nespecifická a podílí se na ní i další faktory, jako např. krevní průtok, zvýšená permeabilita buněčné membrány, histologický typ tumoru a další. Vyplavování z buněk maligních nádorů je pomalejší než z benigních lézí.

Optimální čas pro zobrazování se volí podle poměru tumor – pozadí. Nejvyššího poměru tumor – pozadí je dosaženo v 11. až 20. minutě po i.v. podání radiofarmaka. Vyšetření se provádí mezi 20. a 60. minutou po i.v. podání Rf. V tomto čase jsou změny v poměru tumor – pozadí minimální. U lymfomů se vyšetření provádí po 3. hodině od i.v. podání Rf. Krevní aktivita klesá s časem a kontrast tumor – pozadí je vyšší, dochází tak k lepšímu rozlišení. U měkkých orgánů a kostí se scintigrafie provádí v 5. minutě a 1 – 4 hodiny po i.v. podání.

Limitace thaliové scintigrafie

Důvody k limitaci při TI–zobrazování jsou fyzikální, biologické a ekonomické.

Příkladem může být dlouhý poločas rozpadu (73 hod.) nebo nízká energie rtg záření (65 – 82 keV) (jen malé zastoupení gama záření o energii 135 a 167 keV), což způsobuje nízké rozlišení hlavně u planárních obrazů.

Normální koncentrace thalia je v slzných a slinných žlázách, štítné žláze, myokardu, játrech, slezině, ledvinách, splachnické oblasti a ve svalech. Vychytávání thalia v tumorech je nižší než ve zdravých orgánech, proto v těchto místech a blízkém okolí dochází k znesnadnění detekce tumorů. Při zobrazování intrakraniálních a nitrohručních oblastí je důležité provést SPECT.

Srovnání ^{201}Tl a ^{67}Ga – citrátu

^{201}Tl má oproti ^{67}Ga několik výhod:

- kratší doba od i.v. aplikace do začátku vyšetření (přibližně 20 minut) oproti 48 – 96 hodinách po podání ^{67}Ga
- specifičtější zobrazování tumorů u akutních zánětlivých lézí

- intracelulární vychytávání thalia není ovlivněno podáváním steroidů, chemoterapií nebo radioterapií
- minimální vychytávání v hojících se ranách po chirurgickém výkonu
- nízká energie dovoluje provést 3-fázové kostní skeny k následné studii ve stejný den jako užití ^{99m}Tc radiofarmak u pacientů s nádory měkkých tkání či kostí.

Nádory mohou být pomocí thalia a galia zobrazeny různě. Např. některé tumory zvýšeně vychytávají thalium a současně sníženě akumulují galium.

Po chemoterapii se situace může obrátit tak, že vzroste vychytávání galia.

Hlavní indikace pro využití thalia:

- odlišení maligních a benigních lézí, lokalizace pro biopsii (nejčastěji štítná žláza, kosti a měkké orgány, plíce, mozek, hrudník)
- určení stupně malignity nádorů (hlavně u mozku a měkkých tkání)

-hodnocení odpovědi na předoperační chemoterapii nebo radioterapii a určení přítomnosti reziduálního nádoru (mozek, kosti, měkké tkáně, plíce)

-detekce a odlišení recidivy nádoru od radiační nekrózy nebo fibrózy - zmnožení vaziva v určitém orgánu (mozek, kosti, měkké tkáně, kanceróza hlavy a krku).

TI - zobrazování hraje jedinečnou roli v rozlišování malignity od zánětlivých lézí nebo Kaposiho sarkomu. Kaposiho sarkom byl dříve vzácným kožním onemocněním nádorového charakteru s poměrně benigním průběhem. Dnes se projevuje v mnohem zhoubnější podobě u nemocných s AIDS. Projevuje se červenofialovými kožními uzly, které se šíří na kůži celého těla.

Postiženy bývají i vnitřní orgány. Bylo zjištěno, že Kaposiho sarkom plic zvýšeně akumuluje thalium a galium vychytává sníženě. Přesnost diagnózy Kaposiho sarkomu je 88%. Jiné neoplastické léze a chronické záněty mají zvýšenou depozici jak thalia, tak galia. Akutní infekční léze galium vychytávají zvýšeně a thalium sníženě.

Využití thalia při maligních onemocněních

Kolem thalia a jeho využití při vyšetřování maligních onemocnění se vedou spory. Jedna strana říká, že thalium má nízkou senzitivitu při vyšetřování nádorů plicních a prsních a mediastinálních lymfomů. Na straně druhé má SPECT vyšetření pomocí thalia vyšší schopnost rozpoznat primární léze a postižení lymfatických uzlin než vyšetření s ^{67}Ga .

Provádělo se vyšetření u pacientů před chirurgickou terapií. Závěry ze scintigrafického vyšetření byly srovnatelné s patologickými nálezy po thorakotomii. Při vyšetřování malobuněčného karcinomu plic je senzitivnější zobrazování pomocí ^{67}Ga . Přesnost u tohoto typu vyšetření je přibližně 88%.

Se stále se inovovujícími multidetektorovými systémy ve výpočetní tomografii, nukleární magnetické rezonanci a PET/CT se tyto metody stávají citlivějšími při detekci nádorů než scintigrafie pomocí ^{201}Tl .

^{99m}Tc -MIBI a ^{99m}Tc -tetrofosmin

^{99m}Tc -MIBI (methoxyisobutylisonitril) a ^{99m}Tc -TF (tetrofosmin) jsou lipofilní kationty, které byly do klinické praxe zavedeny koncem 80. let (MIBI) a počátkem 90. let (TF) k vyšetření perfuze myokardu. Nedlouho potom byla zjištěna jejich akumulace v nejrůznějších maligních nádorech.

Proto začaly být široce využívány také v nespecifické onkologické diagnostice. Schéma jejich distribuce je velmi podobné ^{201}Tl -chloridu, ale protože jsou označeny $^{99\text{m}}\text{Tc}$, mají $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF mnohem výhodnější fyzikální i biologické charakteristiky a do značné míry ^{201}Tl -chlorid v onkologické diagnostice nahradily.

Mechanismus akumulace

Přesný mechanismus akumulace v nádorech nebyl u radiofarmak značených ^{99m}Tc zatím zcela objasněn. MIBI je převážně akumulován v mitochondriích viabilních buněk a hlavním mechanismem této akumulace je pravděpodobně elektrostatická přitažlivost mezi kladným nábojem lipofilní molekuly MIBI a negativním nábojem v mitochondriích. Přes buněčnou membránu je MIBI transportován pasivně.

Na akumulaci se však patrně podílí i další faktory, jako např. stupeň lokální perfuze, transkapilární výměny a intersticiálního transportu. Dále bylo prokázáno, že případná exprese genu multilékové rezistence (MDR) vede k následnému rychlejšímu vyplavení radiofarmaka z tumoru.

Jen malé procento TF se po i.v. aplikaci koncentruje v mitochondriích. Většina je akumulována v cytozolické frakci buněk. V mechanismu akumulace tohoto radiofarmaka ale hraje jistou roli i buněčná membrána (Na/K pumpa) i mitochondriální potenciál. Rovněž zde může stupeň akumulace ovlivnit exprese genu MDR.

Indikace

Oba lipofilní kationy mají v onkologické diagnostice obdobné indikace jako ^{201}Tl -chlorid:

Karcinomy štítné žlázy

Karcinomy prsu

Nádory příštítných tělísek

Mnohočetný myelom (myeloma multiplex)

Nádory mozku
Nádory plic
Nádory kostí
Nádory měkkých tkání
Nádory hlavy a krku
Maligní lymfomy

Karcinomy štítné žlázy

^{99m}Tc -MIBI a ^{99m}Tc -TF lze využít k detekci metastáz diferencovaných karcinomů štítné žlázy po totální tyreoidektomii, u kterých došlo k dediferenciaci a ztrátě schopnosti akumulovat ^{131}I , a proto je nelze již tímto radionuklidem zobrazit a léčit. Vzhledem k označení MIBI a TF pomocí ^{99m}Tc jsou v současné době tato radiofarmaka upřednostňována před dříve používaným ^{201}Tl -chloridem.

Karcinomy prsu

Základní metodou v detekci maligních lézí prsu je vedle fyzikálního vyšetření a ultrazvuku mamografie (MG). MG není ideální v odlišení benigních a maligních lézí (udávaná specificita vyšetření je pouze 20% - 50%). V případě, že je mamograficky lokalizovaná abnormalita podezřelá z malignity, podstoupí obvykle pacientky bioptické vyšetření.

Velký počet nemocných je odeslán k chirurgické biopsii s excizí (vyříznutím) prsní tkáně, která je v odlišení benigních a maligních lézí nejpřesnější.

Bylo zjištěno, že zhruba jen u 20% takto vyšetřených žen byla zjištěna maligní léze.

Po chirurgické biopsii je hodnotitelnost mamografických vyšetření obtížná nebo dokonce nemožná. MG má nízkou senzitivitu u nemocných s hutnou prsní tkání nebo se silikonovými implantáty a v odlišení mezi jizvou po chirurgické nebo radiační terapii a recidivou karcinomu prsu.

Z uvedeného vyplynula potřeba komplementárních diagnostických neinvazivních technik, které by pomohly překonat limitace MG a umožnily selekci těch pacientek, které by z biopsie prsu měly největší prospěch, a jež by vedly k redukci počtu zbytečných chirurgických biopsií s negativním výsledkem.

Do klinické praxe byla proto zavedena scintigrafie prsu - scintimamografie. Nejčastěji používanými radiofarmaky při provádění tohoto vyšetření jsou ^{99m}Tc -MIBI a ^{99m}Tc -TF. ^{201}Tl je vzhledem ke svým fyzikálním vlastnostem méně vhodné radiofarmakon.

Nejefektivnější je zařazení scintimamografie do vyšetřovacího procesu prsních lézí v případech, kdy je při MG zjištěn neurčitý nálezn léze s nízkou pravděpodobností malignity a velikostí nad 1 cm (většina menších lézí je již pod detekční schopností rutinně používaných scintilačních kamer).

V těchto případech se scintimamografie jeví jako vhodná komplementární metoda v odlišení benigních a maligních prsních lézí (senzitivita 92%, specificita 91%), která může přispět k redukci počtu zbytečných chirurgických biopsií s excizí prsní tkáně.

Scintimamografie je rovněž užitečná v případě obtížně hodnotitelných MG nálezů pro hutnou prsní tkáň, protože její výsledky nejsou na denzité prsního parenchymu závislé. Totéž platí pro vyšetření žen se silikonovými implantáty. Další vhodnou indikací vyšetření je odlišení recidivy Ca prsu od změn ve tkáni po chirurgické nebo radiační terapii.

Dvoufázová planární scintigrafie a SPECT pomocí ^{99m}Tc -MIBI nebo ^{99m}Tc -TF je založena na srovnání časných (přibližně 10 minut po i.v. aplikaci) a pozdních scintigramů (asi 2 hodiny po aplikaci).

Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom je maligní onemocnění charakterizované infiltrací kostní dřeně a měkkých tkání plazmatickými buňkami. Posouzení aktivity a rozsahu onemocnění a sledování nemocných po terapii je většinou založeno na stanovení paraproteinu v moči, rtg vyšetření skeletu a biopsii kostní dřeně se stanovením míry její infiltrace plazmatickými buňkami.

Léze zjištěné ve skeletu při rtg vyšetření však nejsou reprezentativní pro aktivní onemocnění, protože mohou odpovídat reziduální osteolýze za absence infiltrace plazmatickými buňkami. Rtg snímek dále nemůže detekovat patologický proces v kostní dřeni. Biopsie kostní dřene je invazivní a může být zatížena chybou vyplývající z jejího provedení z neoptimálního místa bez přítomnosti patologických buněk.

^{99m}Tc - MIBI je akumulován v lézích s obsahem patol. plazmatických buněk. Míra akumulace v těchto lézích reflektuje aktivitu choroby v kostní dřeni a měkkých tkáních, klinický stav pacientů i stadium onemocnění. ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie umožní odlišit pacienty v remisi od relapsu onemocnění po terapii. Lze ji také využít ke sledování pacientů po chemo- a radioterapii a k určení nejvhodnějšího místa pro biopsii kostní dřene s následným precizním stanovením míry infiltrace plazmatickými buňkami. ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie může také poskytnout prognostické údaje o průběhu onemocnění.

Nádory mozku

^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -TF i ^{201}Tl se vychytávají v tumorech mozku s vyšším stupněm malignity na rozdíl od tumorů s nižším stupněm malignity, které se při scintigrafii nezobrazují. Tímto způsobem je tedy možno obě skupiny nádorů odlišit.

Hlavní možnou indikací vyšetření je však průkaz přetrvávání viabilního rezidua tumoru s vyšším stupněm malignity po operaci nebo po ozáření.

^{99m}Tc -MIBI a ^{99m}Tc -TF se fyziologicky akumuluji v hypofýze a v plexus chorioideus. Proto je někdy obtížné detekovat pomocí těchto radiofarmak maligní nádory, které jsou lokalizovány v blízkosti zmíněných anatomických struktur a je lépe použít ^{201}Tl -chlorid.

Ostatní indikace

Problematika využití ^{99m}Tc -MIBI a ^{99m}Tc -TF v diagnostice maligních lymfomů, tumorů plic, skeletu, měkkých tkání a nádorů hlavy a krku je společná i pro scintigrafii po podání ^{201}Tl -chloridu. Jedná se o postupy vedoucí k odlišení benigních a maligních lézí, zjištění stupně malignity nádorů, zhodnocení výsledků terapie a odlišení recidiv nebo reziduí nádorů od poteraapeutických změn.

Scintimammografie

700 MBq ^{99m}Tc Sestamibi

Planární kamera MEDISO NUCLINE TH
Budapest Hungary

Dvoudetektorová SPECT kamera E.CAM
Siemens

Aplikujeme Rf do žilky hřbetu nohy k zabránění odtoku radioaktivity do axil. uzlin (při paravenozní apl. do žíly HK)



Přední a boční projekce bez a s kobaltovým markerem

Akviziční čas: 10 minut/obrázek



WARNING
Do not touch the X-ray tube
or the detector when the X-ray
beam is on. The X-ray tube and
detector are hot and can
cause burns.

CAUTION
Do not touch the X-ray tube
or the detector when the X-ray
beam is on. The X-ray tube and
detector are hot and can
cause burns.

VERTICAL MOVEMENT
UP DOWN
EMERGENCY STOP
YOKE ROTATION

CAUTION
Do not touch the X-ray tube
or the detector when the X-ray
beam is on. The X-ray tube and
detector are hot and can
cause burns.

DETECTOR ROTATION



NUCLINE AP 2

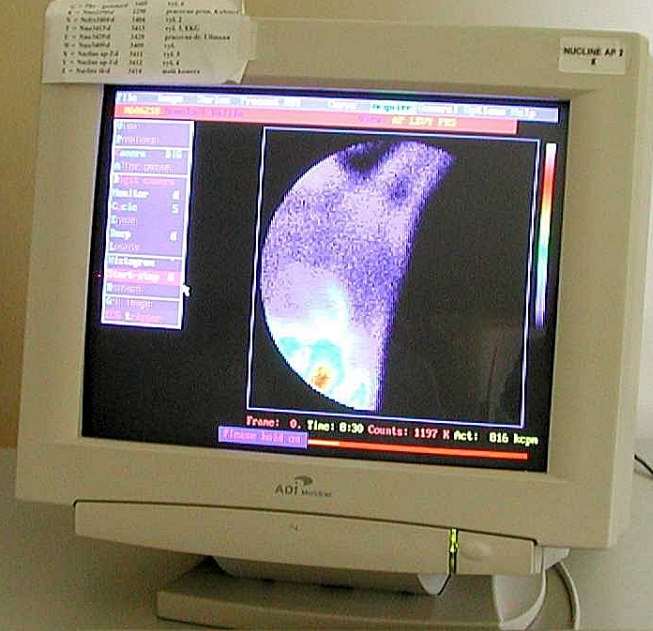
NUCLINE AP 2	NUCLINE AP 2	NUCLINE AP 2	NUCLINE AP 2	NUCLINE AP 2
1	1.1	1.1	1.1	1.1
2	1.2	1.2	1.2	1.2
3	1.3	1.3	1.3	1.3
4	1.4	1.4	1.4	1.4
5	1.5	1.5	1.5	1.5
6	1.6	1.6	1.6	1.6
7	1.7	1.7	1.7	1.7
8	1.8	1.8	1.8	1.8
9	1.9	1.9	1.9	1.9
10	2.0	2.0	2.0	2.0
11	2.1	2.1	2.1	2.1
12	2.2	2.2	2.2	2.2
13	2.3	2.3	2.3	2.3
14	2.4	2.4	2.4	2.4
15	2.5	2.5	2.5	2.5
16	2.6	2.6	2.6	2.6
17	2.7	2.7	2.7	2.7
18	2.8	2.8	2.8	2.8
19	2.9	2.9	2.9	2.9
20	3.0	3.0	3.0	3.0

NUCLINE AP 2

NUCLINE AP 2	NUCLINE AP 2	NUCLINE AP 2	NUCLINE AP 2	NUCLINE AP 2
1	1.1	1.1	1.1	1.1
2	1.2	1.2	1.2	1.2
3	1.3	1.3	1.3	1.3
4	1.4	1.4	1.4	1.4
5	1.5	1.5	1.5	1.5
6	1.6	1.6	1.6	1.6
7	1.7	1.7	1.7	1.7
8	1.8	1.8	1.8	1.8
9	1.9	1.9	1.9	1.9
10	2.0	2.0	2.0	2.0
11	2.1	2.1	2.1	2.1
12	2.2	2.2	2.2	2.2
13	2.3	2.3	2.3	2.3
14	2.4	2.4	2.4	2.4
15	2.5	2.5	2.5	2.5
16	2.6	2.6	2.6	2.6
17	2.7	2.7	2.7	2.7
18	2.8	2.8	2.8	2.8
19	2.9	2.9	2.9	2.9
20	3.0	3.0	3.0	3.0

NUCLINE AP 2

1	1.1	1.1	1.1	1.1
2	1.2	1.2	1.2	1.2
3	1.3	1.3	1.3	1.3
4	1.4	1.4	1.4	1.4
5	1.5	1.5	1.5	1.5
6	1.6	1.6	1.6	1.6
7	1.7	1.7	1.7	1.7
8	1.8	1.8	1.8	1.8
9	1.9	1.9	1.9	1.9
10	2.0	2.0	2.0	2.0
11	2.1	2.1	2.1	2.1
12	2.2	2.2	2.2	2.2
13	2.3	2.3	2.3	2.3
14	2.4	2.4	2.4	2.4
15	2.5	2.5	2.5	2.5
16	2.6	2.6	2.6	2.6
17	2.7	2.7	2.7	2.7
18	2.8	2.8	2.8	2.8
19	2.9	2.9	2.9	2.9
20	3.0	3.0	3.0	3.0









Dvoudetektorová kamera E.CAM Siemens



Zajímavá kazuistika

44 letá žena byla sledována pro oboustrannou fibrocystickou mastopatii 14 let

Obtíže: žádné

Ultrasonografie: normální

Mammografie: dense breast bez jednoznačných ložisek.

Scintimammografie:

**Ložiskový uptake v levém prsu.
Žádná ložiska v druhém prsu a v
axilárních uzlinách.**

Department of Nuclear Medicine, Univ. Hospital Ostrava

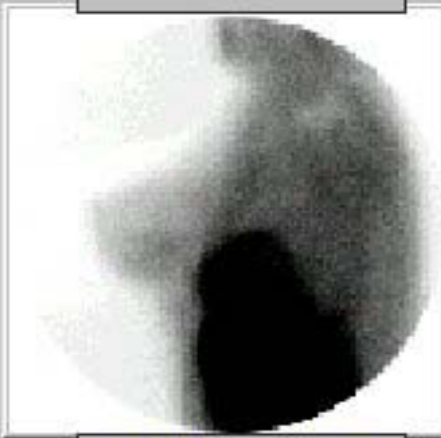
17 listopadu 1790, 708 00 Ostrava-Poruba

tel.: 069 698 3400 www.fnspo.cz/kliniky/rme/index.html

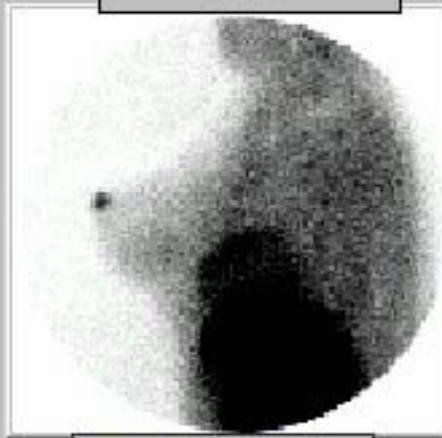


Patient : **XXXXXXXXXX**

Left breast LL



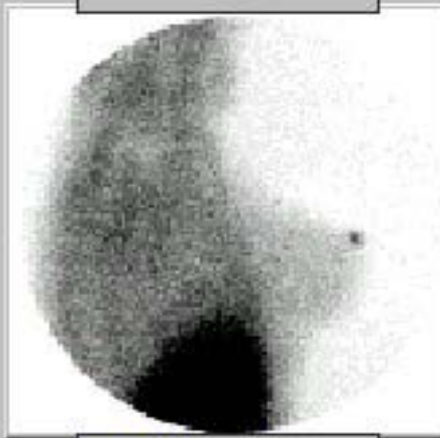
With marker



Right breast RL



With marker



Left breast AP



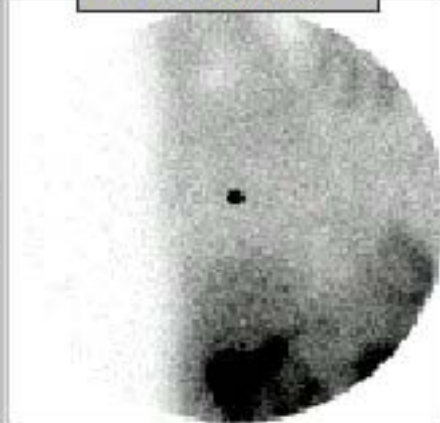
With marker



Right breast AP



With marker



Operace: exstirpace ložiska v levém prsu

Histopatologie: nízce diferencovaný
metaplastický duktální karcinom

Druhá operace (2 dny po první): mastektomie s
disekcí axily

Druhé histol. vyš.: bez tumoru

Hormonální receptory: negativní

Staging: T2N0M0

Další terapie: cytotoxická chemoterapie

Vliv scintimammografie na diagnostiku a další léčbu

Pouze scintimammografie odhalila patologické ložisko měla hlavní význam pro diagnózu a další terapii