

HYBRIDNÍ ZOBRAZENÍ SPECT/CT S ¹¹¹IN-OKTRETIDEM

HYBRID IMAGING SPECT/CT WITH ¹¹¹IN-OCTREOTIDE

přehledový článek

Jiří Ferda
Eva Ferdová
Alexander Malán
Jan Záhlava

Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN, Plzeň

Přijato: 1. 11. 2010.

Korespondenční adresa:

prim. doc. MUDr. Jiří Ferda, PhD.
Klinika zobrazovacích metod
LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Práce byla podpořena výzkumným
projektem MSM 0021620819.

SOUHRN

Ferda J, Ferdová E, Malán A, Záhlava J.
Hybridní zobrazení SPECT/CT s ¹¹¹In-
-oktreotidem

Hybridní zobrazení SPECT/CT s aplikací ¹¹¹In-oktreotidu využívá kombinaci morfologického zobrazení multidetektorovou výpočetní tomografií a zobrazení hustoty somatostatinových receptorů pomocí analogu somatostatinu ¹¹¹In-oktreotidu. Hybridní zobrazení SPECT/CT zahrnuje jak vyšetření provedené na dedikovaném hybridním přístroji, tak off-line fúze CT a SPECT zobrazení, provedených separátně. Výsledky obou technik, především s ohledem na relativně špatné prostorové rozlišení SPECT, jsou srovnatelná. ¹¹¹In-oktreotid je látka schopná vazby na subtyp 2 somatostatinového receptoru, jehož genová exprese je přítomna u mnoha nádorů neuroendokrinního původu, především u karcinoidu a gastrinomu. Afinita oktreotidu k jiným nádorům je rovněž známa – k maligním nádorům, jako je malobuněčný karcinom nebo neuroblastom, ale i u některých mezodermálních nádorů, jako je meningeom. Kombinace informací získaných z plně hodnotného MDCT s aplikací kontrastní látky a denzity somatostatinových receptorů je využívána v detekci nádorů neznámého uložení (projevujícího se karcinoidovým syndromem nebo syndromem Zollingerovým-Ellisonovým), dále v odhadu efektu terapie somatostatinem nebo somatostatinovými analogy nesoucími ¹¹¹In nebo ⁹⁰Y.

Klíčová slova: hybridní zobrazení, ¹¹¹In-oktreotid, SPECT/CT, neuroendokrinní nádory, karcinoid.

SUMMARY

Ferda J, Ferdová E, Malán A, Záhlava J.
Hybrid imaging SPECT/CT with ¹¹¹In-
-octreotide

Hybrid imaging SPECT/CT with the application of the ¹¹¹In-octreotide uses the combination of the imaging of morphology by multidetector-row computed tomography and the the imaging of the somatostatine-receptor density after application of somatostatine analogous substance. The hybrid imaging SPECT/CT includes imaging with dedicated system or off-line fusion of SPECT and CT data, due to the limited spatioal reconstruction of SPECT the results of both approaches could be comparable. Octreotide is able to bind to the somatostatin receptor subtype 2, which gene is expressed in many tumors of neuroendocrine origin especially in carcinoid and gastrinoma. The octreotide affinity to some malignant tumors; those of neuroendocrine origine – small cellular bronchogenic carcinoma and neuroblastoma; and to some mesodermal tumors like meningeoma; is very well known. The combination of the information derived from full diagnostic contrast enhanced MDCT and ¹¹¹In-octreotide accumulation provides the synthesis of vascularisation and somatostatine receptor density. This information is useful in detection of the neuroendocrine tumor of unknown localization (presented as carcinoid-syndrome or Zollinger-Ellison syndrome), when the therapeutic effect should be estimated – somatostatine therapy or therapy using the somatostatin-analagon bearing the ¹¹¹In or ⁹⁰Y.

Key words: hybrid imaging, ¹¹¹In-octreotide, SPECT/CT, neuroendocrine tumors, carcinoid.

ÚVOD

Na přelomu tisíciletí začaly být do klinické praxe introdukovány metody hybridního zobrazení, které v sobě zahrnují postupy výpočetní tomografie a metody nukleární medicíny. V první vlně byly jak ve světě, tak v České republice instalovány systémy pro zobrazení PET/CT, teprve ve druhé polovině první dekády 21. století se začínají objevovat instalace dedikovaných hybridních přístrojů SPECT/CT. Logicky jednou z prvních klinicky efektivních metod se ukázalo zobrazení SPECT/CT s aplikací ^{111}In -oktreotidu. Jedná se totiž o metodu, která kombinuje dvě neefektivnější metody v detekci neuroendokrinních nádorů. Kombinace plně diagnostického zobrazení multidetektorovou výpočetní tomografií (MDCT), které zahrnuje vícefázové zobrazení po intravenózní aplikaci kontrastní látky a receptorové scintigrafie somatostatiny analogem ^{111}In -oktreotidem včetně tomografické zobrazení pomocí jednofotonové emisní tomografie (SPECT), poskytuje významné diagnostické informace vedoucí k zefektivnění detekce neuroendokrinních nádorů (1, 2). Metoda dovoluje predikovat účinnost cílené terapie somatostatiny analogy. Přehledné sdělení založené na našich vlastních zkušenostech má za cíl podat přehled o technických aspektech metodiky SPECT/CT s aplikací ^{111}In -oktreotidu a jejich klinických aplikacích v kontextu současného diagnostického zobrazení.

TEORETICKÁ VÝCHODISKA

Využití ^{111}In -oktreotidu

Somatostatin je cyklický hormon peptidové povahy, který je vylučován mozkem, především hypothalamem, trávicím ústrojím a C-buňkami štítné žlázy. Somatostatin má široké spektrum účinků na různé typy orgánů a orgánových soustav. Hlavními účinky jsou regulace sekrece jiných hormonů, jako je TSH, růstový hormon, vazoaktivní intestinální peptid, sekretin, inzulin a glukagon. Receptory somatostatinu jsou exprimovány mnoha nádory, dominují ale nádory neuroendokrinního původu (NET – angl. neuroendocrine tumors) vycházející z tkání, které jsou pod přímým regulačním účinkem somatostatinu. Somatostatinový receptor existuje v pěti subtypech (SSRS1 – SSRS5; SSRS – SomatoStatine-Receptor Subtype), kdy pro některé nádory jsou typické exprese jen některých subtypů, nebo dokonce jen jediného subtypu.

Přirozenými ligandy somatostatiny receptorů jsou somatostatin-14 a somatostatin-28, tyto se však pro diagnostické zobrazení nedají použít, protože mají biologický poločas pouze jen něco kolem 180 s. Pro diagnostické účely je jednou z nejstarších látek a dosud ve světovém měřítku, ale i v měřítku České republiky, nejvíce používané analogon somatostatinu oktreotid ve formě ^{111}In -DTPA-oktreotidu. ^{111}In -oktreotid má vysokou afinitu k SSRS2, nízkou afinitu k SSRS3 a SSRS5, k SSRS1 a SSRS4 afinitu nevykazuje vůbec. Proto ^{111}In -oktreotid lze využít jen k zobrazení tkání, které mají vysokou denzitu SSRS2. Z nádorů s nejvyšší denzitou SSRS2 se jedná o karcinoidy vycházející z tzv. středního střeva (angl. mid-gut carcinoids) s pozitivitou akumulace ^{111}In -oktreotidu ve více než 75 % a gastrinom s pozitivitou vyšší než 90 %. Fyziologicky je ^{111}In -oktreotid vylučován ledvinami a játry, proto také

v těchto orgánech je patrná při časném i pozdním záznamu SPECT jeho vysoká akumulace.

Vysokou afinitu má ^{111}In -oktreotid i k nádorům vycházejícím z autonomních ganglií (feochromocytom, paragangliom a jejich maligní varianty). Vysoká denzita SSRS2 je přítomna ale i u nádorů z rodiny primitivních neuroektodermálních nádorů (neuroblastom, meduloblastom), u nichž se SSRS2 vyskytuje ve výbavě společné buňkách v raném stadiu diferenciace neurální lišty. Avšak všechny tyto nádory vykazují jednak relativně vysoký obrat metajodbenzylguanidinu značeného ^{123}I (^{123}I -MIBG), tak ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (^{18}F -FDG). Proto diagnostiku těchto nádorových onemocnění pomocí hybridních metod využívá s větší efektivitou především ^{18}F -FDG-PET/CT, případně ^{123}I -MIBG-SPECT/CT (1–4).

^{111}In je svými fyzikálními vlastnostmi radioizotop využitelný pro detekci gamakamerou včetně použití SPECT. Jedná se o trojmocný kation charakteristický gama rozpadem na základě zachycení elektronu. Poločas rozpadu ^{111}In je 2,8 dne a je charakteristický vyzařováním gama záření na dvou energetických hladinách 171 keV a 245 keV.

Využití MDCT

Z výše uvedených vlastností ^{111}In -oktreotidu vyplývá, že těžištěm indikací jeho aplikace v diagnostickém zobrazení je detekce neuroendokrinních nádorů. Znamou typickou vlastností je, že naprostá většina neuroendokrinních nádorů je tvořena vysoce vaskularizovanou tkání. Vysoce vaskularizované jsou jak nádory neuroendokrinní povahy ve stěně trávicího ústrojí a tracheobronchiálního stromu (karcinoid,

Tab. 1. Porovnání akumulace radiofarmak v nádorech
Table 1. Comparison of the radiopharmaceuticals uptake within several types of tumors

Hustota somatostatiny receptoru subtyp 2 – akumulace ^{111}In -oktreotidu	Vysoká akumulace ^{123}I -MIBG (%)	Vysoká akumulace ^{18}F -FDG (%)
vysoká		
karcinoid, „středního střeva“	50–75	do 20
gastrinom	do 20	do 20
paragangliom	90–100	90–100
feochromocytom	90–100	90–100
medulární karcinom štítné žlázy	35–50	90–100
neuroblastom		100
meduloblastom		100
meningeom		
adenom hypofýzy produkující růstový hormon		
variabilní		
karcinoid, „předního střeva“	50–75	do 20
insulinom	do 20	do 20
pankreatický polypeptidom	do 20	více než 50
malobuněčný karcinom plic		100
relativně nízká		
glukagonom		
VIPom		
nefunkční adenom hypofýzy		



▲ Obr. 1A

Obr. 1. **Bronchiální karcinoid.** A – CT; B – SPECT/CT s ^{111}In -oktreotidem
Fig. 1. **Bronchial carcinoid.** A – CT; B – SPECT/CT with ^{111}In -octreotide



▲ Obr. 1B

gastrinom), tak nádory vycházející z neuroendokrinní části pankreatu – gastrinom, insulinom, pankreatický polypeptidom. Hypervaskularizované bývají také jejich metastázy v mízních uzlinách i v jaterním parenchymu. Pokud je provedeno vyšetření MDCT s aplikací kontrastní látky v arteriální a časné venózní fázi, jeví se tyto nádory jako hyperdenzní. Moderní techniky zobrazení MDCT dovolují vyšetření provedené s izotropním submilimetrovým rozlišením metodikou CT angiografie s objemově a časově cíleným intravenózním podáním jodové kontrastní látky. Výhodou takového zobrazení je anatomická lokalizace hypervaskularizovaných nádorů velmi malého objemu, což je mimo jiné častou vlastností okultních, klinicky se manifestujících nádorů.

Informace o hypervaskularizaci tkáně společně se známými zvýšené akumulace ^{111}In -oktreotidu jsou tedy příznačné pro charakterizaci nádoru jako nádoru neuroendokrinní povahy. Další předností MDCT je detekce kostních metastáz gastrinomu nebo karcinoidu, které se typicky jeví jako osteoplastická ložiska častěji v axiálních než appendikulárním skeletu.

TECHNIKA ZOBRAZENÍ

SPECT

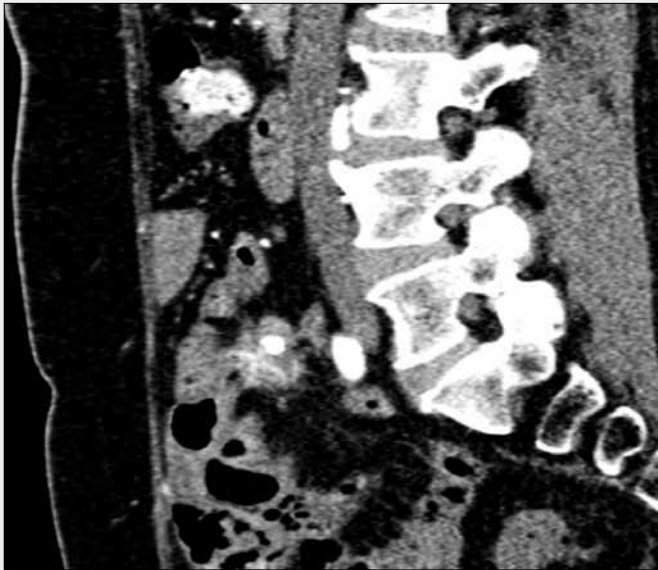
Pro receptorovou scintigrafii ^{111}In -oktreotidem se provádí vyšetření dvoudenním protokolem s časným a s pozdním záznamem. Hybridní zobrazení SPECT/CT s aplikací ^{111}In -oktreotidu využívá především pozdní záznam po 24 hodinách od aplikace radiofarmaka, kdy je výraznější odstup signálu z patologické akumulace od oblasti fyziologické akumulace radiofarmaka v trávicí trubici. Poločas rozpadu 2,8 dne je k tomu velmi výhodný, protože zatímco ve střevech je akumulace dočasná, v nádorové tkáni přetrvává vysoký stupeň vaz-

by, a proto také vysoká akumulace. Vlastnímu SPECT záznamu předchází vždy celotělový záznam, který lokalizuje fokusy vysoké akumulace ^{111}In -oktreotidu, na oblasti vysoké akumulace je pak zaměřeno tomografické zobrazení SPECT. Rozlišení SPECT záznamu je díky fyzikální podstatě zobrazovací techniky relativně malé pohybuje se mezi 5–10 mm. K relativně málo přesné fokusaci ložiska vysoké akumulace přispívají také pohybové artefakty z dýchání a střevní peristaltiky, neboť akvizice dat v jedné pozici dosahuje cca 15–20 minut v závislosti na typu systému a požadovanému prostorovému rozlišení.

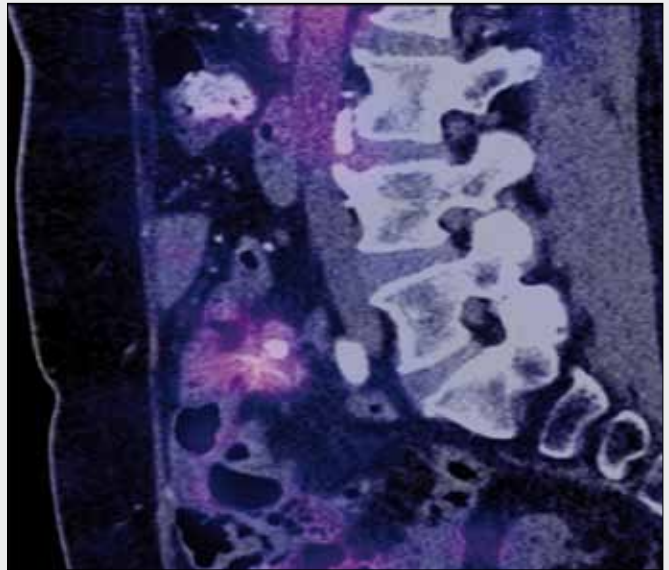
MDCT

MDCT zobrazení následuje po provedení pozdního SPECT záznamu po 24 hodinách; důvodem je přesnější fúze zobrazení a také přesnější využití dat k případnému výpočtu obrazů s korekcí atenuace. V případě, že v době relevantní k hybridnímu zobrazení bylo provedeno již dříve plnohodnotné MDCT, provádíme jen zobrazení bez aplikace kontrastní látky, data se používají jen k výpočtu obrazů s korekcí atenuace. Pokud není k dispozici CT provedené v době relevantní k SPECT záznamu, je MDCT provedeno s co možná nejvyšším prostorovým rozlišením v ose Z. Minimální požadované rozlišení vhodné pro detekci malých neuroendokrinních nádorů je 1,5 mm v ose Z, tomu odpovídá minimální požadavek na rekonstrukci axiálních obrazů v šíře vrstvy do 2,5 mm, s překrýváním vrstev (incrementem) 1,5 mm. Pro diagnostické zobrazení jsou data rekonstruována s rekonstrukčním algoritmem pro abdominální orgány se středním až vyšším potlačením denzitních rozhraní (např. pro přístroje Siemens kernel B20–B35).

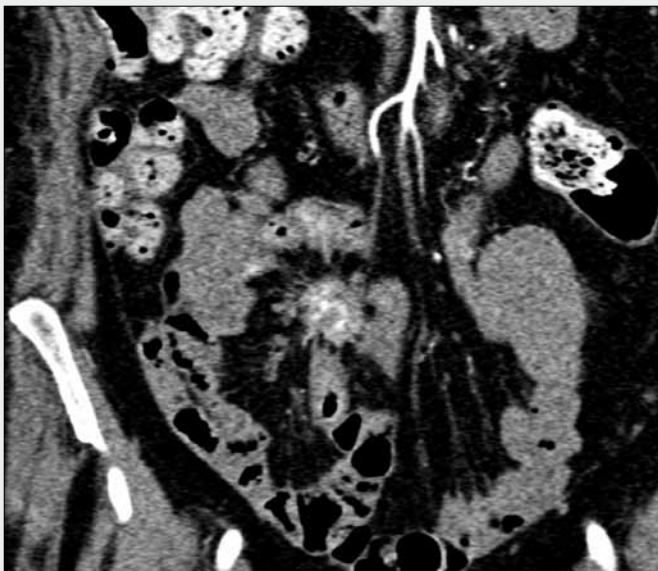
Naopak pro potřeby korekce atenuace postačují obrázky šíře 5 mm bez překrývání s rekonstrukčním algoritmem pro maximální potlačení denzitních rozhraní. Data CT jsou použita k výpočtu korekce atenuace podobným algoritmem



▲ Obr. 2A



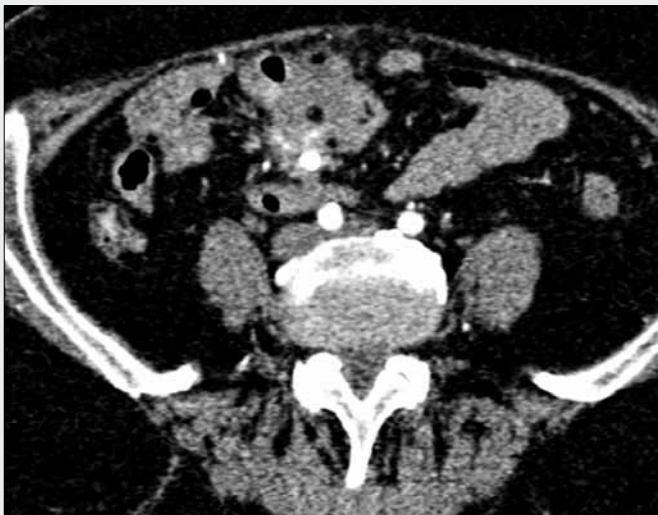
▲ Obr. 2B



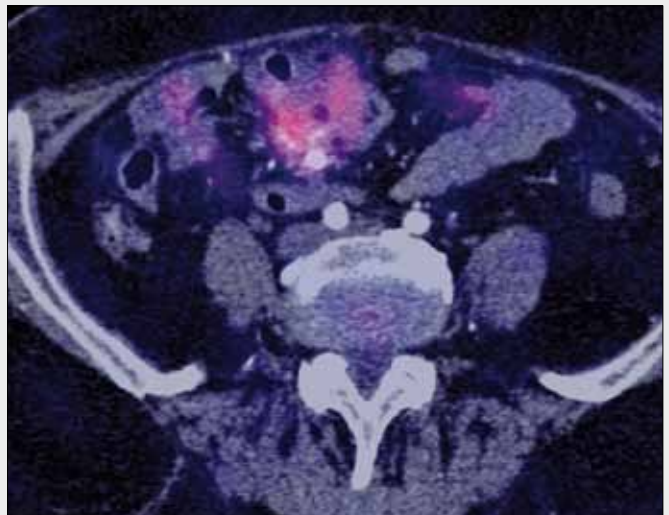
▲ Obr. 2C



▲ Obr. 2D



▲ Obr. 2E



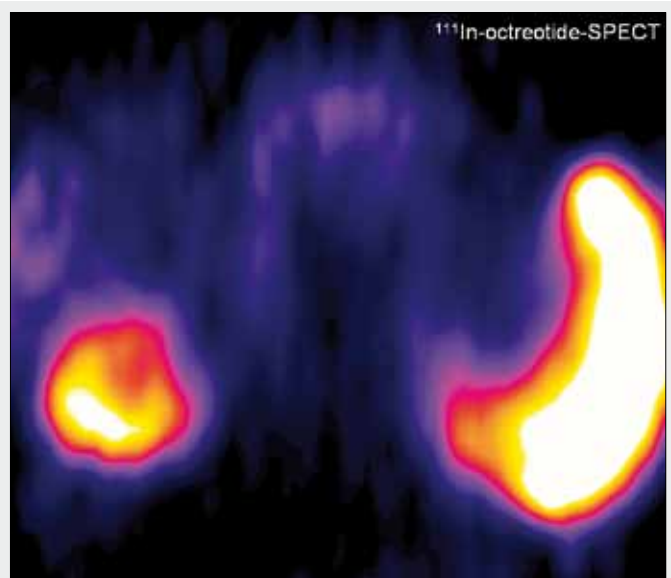
▲ Obr. 2F

Obr. 2. Karcinoid ilea s desmoplastickou reakcí a kalcifikacemi vykazuje nízkou densitu soamtostatinových receptorů (SSRS2). A, C, E – CT; B, D, F – SPECT/CT s ¹¹¹In-oktreotidem

Fig. 2. Ileal carcinoid tumor with desmoplastic reaction and calcification exhibits low density of the somatostatin receptors (SSRS2). A, C, E – CT; B, D, F – SPECT/CT with ¹¹¹In-octreotide



▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B



▲ Obr. 3C

Obr. 3. **Nízká denzita somatostatinových receptorů (SSRS2) v glukagonomu hlavy pankreatu.** A – CT v arteriální fázi; B – SPECT s ^{111}In -oktreotidem; C – SPECT/CT s ^{111}In -oktreotidem

Fig. 3. **Low density of the somatostatine receptors (SSRS2) in small glucagonoma of the pancreatic head.** A – CT in the arterial phase; B – SPECT with ^{111}In -octreotide; C – SPECT/CT with ^{111}In -octreotide

jako u PET/CT (tedy pomocí Pittsburghského protokolu). Korekce atenuace má u malých lézí významný vliv na kvalitu záznamu, neboť atenuace záření o nižších energiích 171 keV a 245 keV je ve tkáních vyšší než u vysoce penetrantního anihilačního záření o energii 511 keV, zejména samozřejmě ve skeletu.

Při aplikaci kontrastní látky je dodržována metodika dvoufázového zobrazení, kdy data jsou získávána v arteriální fázi se zpožděním 20–25 s od aktuálního začátku intravenózní aplikace jodové kontrastní látky, resp. ve zpoždění 35–45 s pro časnou venózní fázi. Kontrastní látku podáváme v objemu 100 ml jodové kontrastní látky minimálně o koncentraci 350 mgI/ml (například iomeprol), průtokem 4 ml/s. Následuje proplach 50 ml fyziologického roztoku o stejném průtoku, jako je podávána kontrastní látka. Pokud je aplikována kontrastní látka o jiné koncentraci, je nutné upravit objem a průtok tak, aby byl zachován příkon jodu v úrovni 1–1,2 gI/s.

S přihlédnutím, že NET v oblasti abdominální se často vyskytují ve stěně trávicího ústrojí nebo v oblasti pankreatu, jehož hlava leží v duodenálním okně, je výhodou, pokud je

CT prováděno s perorální přípravou trávicího ústrojí. Obvyklou metodiku frakcionovaného pití 1500–2000 ml 2,5% vodného roztoku manitolu pro CT enterografii lze s úspěchem využít i pro přípravu traktu pro zobrazení karcinoidu tenkého střeva.

KLINICKÉ APLIKACE

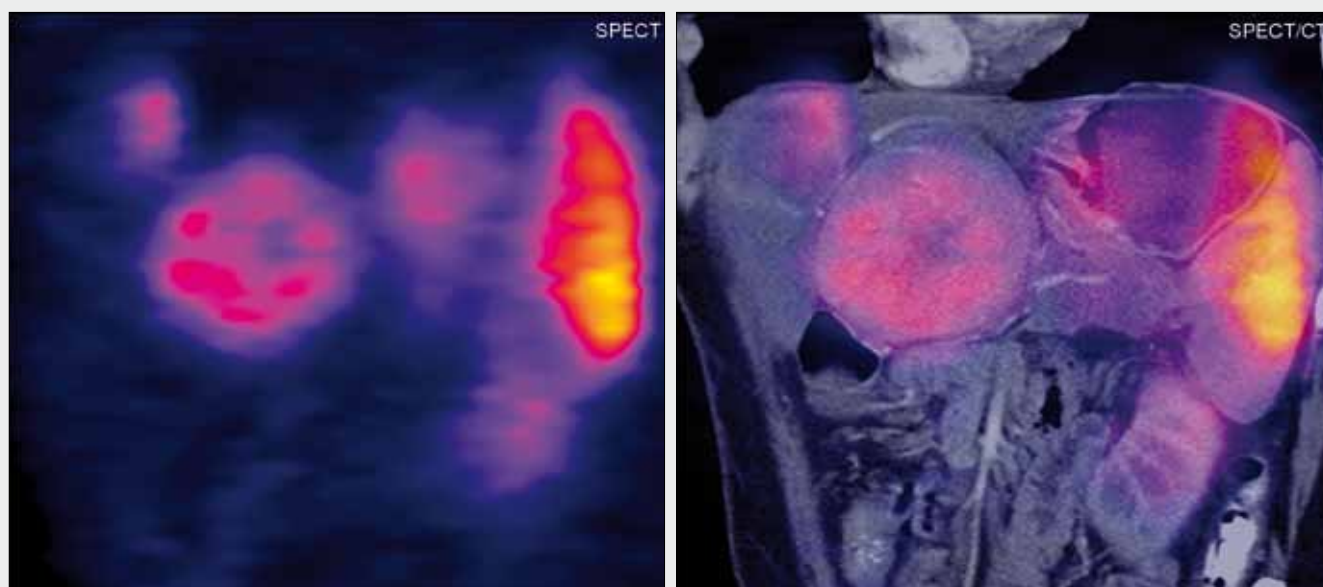
Detekce NET s neznámou lokalizací

Vzhledem k tomu, že neuroendokrinní nádory se často projevují klinickými syndromy (5–10), jejichž projevy závisí na produkovaném hormonu, je jednou z možných indikací SPECT/CT s aplikací ^{111}In -oktreotidu průkaz přítomnosti klinicky se manifestujícího okultního NET. Výčet klinických symptomů je uveden v tabulce 2. Mezi nejznámější syndromy patří karcinoidový syndrom typický pro metastazující bronchiální karcinoidy a karcinoidy ilea, Zollingerův-Ellisonův



▲ Obr. 4A

▲ Obr. 4B



▲ Obr. 4A

▲ Obr. 4B

Obr. 4. **Rozdílná denzita somatostatinových receptorů v primárním nádoru – ve VIPomu – ocasu pankreatu a v metastázách v játrech.** A – CT v arteriální fázi; B – CT v portální fázi; C – SPECT s ^{111}In -oktreotidem; D – SPECT/CT s ^{111}In -oktreotidem
 Fig. 4. **Different somatostatin receptor density inside pancreatic tail VIPoma and inside its metastases in liver parenchyma.** A – CT in the arterial phase; B – CT in portal Phase; C – SPECT with ^{111}In -octreotide; D – SPECT/CT with ^{111}In -octreotide

syndrom z hyperprodukce gastrinu gastrinomem nebo žluďečným karcinoidem a záchvatovitá hypoglykémie u insulínu. Pokud CT abdominální oblasti, případně hrudníku, nepřineslo pozitivní nález, který by prokázal přítomnost hypervaskularizovaného nádoru, je možné provedením hybridního zobrazení včetně případné off-line fúze nádor lokalizovat díky vysoké akumulaci ^{111}In -oktreotidu. Bohužel u části nádorů metodika selhává (z našich zkušeností cca v jedné čtvrtině) z důvodu buď malého objemu nádorové tkáně (i jen jednotky mikrolitrů), nebo z důvodu nízké denzity somatostatinových receptorů subtypu 2. I nádory typického vzhledu v CT obrazu i lokalizace by mohly na SPECT záznamu bez fúze zobrazení uniknout (obr. 2). Pro PET se zatím příliš nerozšířil fluorovaný oktreotid (11).

Vzácné nejsou ani odlišné exprese SSRS2 v primárním nádoru a v metastázách (obr. 4), kdy vzácněji je možné se setkat s absencí akumulace ^{111}In -oktreotidu v primárním nádoru a s jeho vysokou akumulací v jaterních ložiscích. Provedení plně hodnotného CT vyšetření dovolí odhalit i nádorové procesy, které mají velmi nízkou nebo žádnou akumulaci ^{111}In -oktreotidu.

Po odstranění primárního nádoru, je SPECT/CT s aplikací ^{111}In -oktreotidu metodou, která dovolí odlišit metastatické postižení v drobných uzlinách mediastina nebo mezenteria, odhalení drobných kostních metastáz (obr. 7), ale i k posouzení ložisek nejasné povahy v jaterním parenchymu (12, 13). Vysoká akumulace ^{111}In -oktreotidu ve výše uvedených strukturách společně s hypervaskularizací je syntetickou informací o povaze podezřelého ložiska.

Predikce a kontrola terapeutického efektu

Pro terapii pokročilých onemocnění neuroendokrinními nádory s metastatickým postižením jater, ale i uzlin nebo skeletu může být východiskem aplikovat radiofarmakon s lokálně účinnou aktivitou radionuklidu. Molekulárně řízená terapie radionuklidy využívá vazby somatostatinového analoga na nádorovou tkáň za účelem selektivního vychytávání terapeutického radionuklidu v nádorové tkáni. Terapie somatostatinovými analogy značenými radionuklidem využívá dvou postupů. První z nich je podání megadávky ¹¹¹In-oktreotidu, tedy gama-zářiče, druhou podání beta-zářiče navázaného na oktreotid nebo DOTA deriváty – využívány jsou ⁹⁰Y (14) nebo ¹⁷⁷Lu. K léčbě pokročilého onemocnění je využíván také somatostatinový derivát. U všech výše uvedených typů terapie je zásadním průkaz přítomnosti dostatečného množství SSRS2 receptorů před plánovanou léčbou (obr. 5). Vysoká

hustota SSRS2 ukazuje na možný dostatečný účinek terapie radionuklidem v místě nádorové tkáně a ukazuje na minimum možných vedlejších účinků terapie z vylučování látky urogenitálním traktem nebo z navázání na tkáň s přirozeně vysokou hustotou SSRS2, jedná se především o zažívací trakt.

DISKUSE

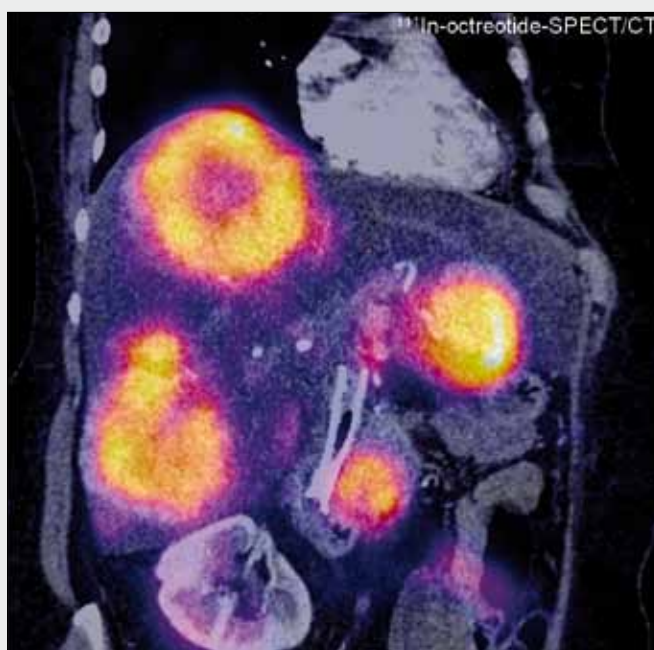
Nejdůležitější metodickou nevýhodou SPECT s aplikací ¹¹¹In-oktreotidu je velmi špatné prostorové rozlišení. Na špatném prostorovém rozlišení, které dosahuje hodnot kolem 10 mm se podílí jednak špatné fyzické rozlišení detektorové soustavy SPECT, ale i relativně dlouhý vyšetřovací čas, kdy akvizice dat v řádu minut zanáší do tomografických obrazů značné pohybové artefakty z dýchání a peristaltiky. S nízkým prostorovým rozlišením SPECT vznikají problémy se správnou fúzí morfolo-

Tab. 2. Porovnání diferencially diagnosticky významných vlastností NET
Table 2. Comparison of the important properties of the NETs from the point of view of differential diagnostics

KARCINOIDY incidence cca 8/1 mil	Podíl ze všech karcinoidů	Sekrece	Klinické projevy	Podíl metastazujících	Typická velikost	Mateřský orgán	Cíle metastáz	Podíl akumulujících ¹¹¹ In-oktreotid
bronchiální karcinoid	25 %	CRH, ACTH, GHRH, kalcitonin gen-related peptid, 5-hydroxytryptofan, 5-hydroxytryptamin (serotonin)	do 2 %: Cushingův syndrom, akromegalie, neuropsychické účinky, karcinoidový syndrom u do jater metastazujících	do 33 %	do 1 cm	průdušky od hlavních po segmentární	játra, skelet	75 %
karcinoid žaludku	6 %	CRH, ACTH, GHRH, gastrin	Cushingův syndrom, akromegalie, Zollingerův-Ellisonův syndrom	do 33 %	do 2 cm	stěna žaludku	uzliny, játra	90 %
karcinoid tenkého střeva	15 %	5-hydroxytryptamin (serotonin)	karcinoidový syndrom, především, jsou-li metastázy	do 1 cm do 25 % do 2 cm až 80 % nad 2 cm do 70 %	do 2 cm	10 % jejunum, 90 % ileum	mezenterium, játra, skelet	75–90 %
karcinoid apendixu	2,5	bez sekrece	neprojevuje se	do 45 %	do 2 cm	appendix	ileocékální mezenterium	75 %
NET PANKREATU incidence cca 1,5/1 mil	Podíl ze všech NET pankreatu							
insulinom	50 %	insulin	záchvatovitá hypoglykémie	do 20 %	do 2 cm	100 % pankreas	játra	50–60 %
gastrinom	20–30 %	gastrin	Zollingerův-Ellisonův syndrom	až 75 %	do 3 cm	90 % v trojúhelníku mezi sestupným raménkem duodena a spojením těla a hlavy pankreatu	peripankreatické uzliny, játra (60 %), skelet (30 %)	90 %
nefunkční pankreatický NET nebo polypeptidom	15–20 %	bez sekrece nebo neúčinný polypeptid	neprojevuje se	až 90 %	objemné	pankreas, především hlava	lokální invaze a mass efekt, játra	méně než 50 %
VIPom	3 %	vasointestinální aktivní peptid	Vernerův-Morrissonův syndrom	až 80 %	objemné	pankreas, především ocas	játra	méně než 50 %
glukagonom	do 1 %	glukagon	hyperglykémie, obstrukce	až 60 %	2–10 cm	pankreas	játra, skelet	méně než 10 %
somatostatinom	do 1 %	somatostatin	součást neurofibromatózy typu 1	až 70 %	2–10 cm	pankreas, jejunum	peripankreatické uzliny, játra, skelet	málo údajů



▲ Obr. 5A



▲ Obr. 5B



◀ Obr. 5C

Obr. 5. **Pankreatický polypeptidom hlavy pankreatu s mnohočetnými metastázami v játrech, posouzení density somatostatinných receptorů před nasazením terapie 90Y-oktreotidem.** A – CT v arteriální fázi; B – vysoká receptorová densita v primárním nádoru i metastázách na SPECT/CT s ^{111}In -oktreotidem; C – ani v primárním nádoru, ani v metastázách při PET/CT není prokázána vysoká akumulace ^{18}F -FDG

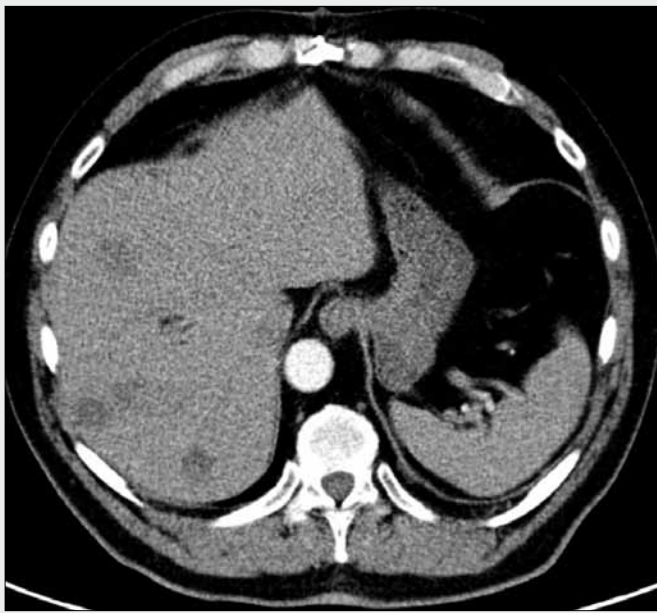
Fig. 5. **Pancreatic polypeptidoma of the pancreatic head with multiple liver metastases, evaluation of the somatostatin receptor density before therapeutic use of 90Y-oktreotide.** A – CT in the arterial phase; B – high density of somatostatin receptors both within the primary lesion and metastases on SPECT/CT with ^{111}In -oktreotide; C – no ^{18}F -FDG uptake nor in primary tumor nor in metastases

gického CT obrazu a SPECT dat. I když jsou použita in-line fúzaná data pořízená dedikovaným hybridním systémem, nebývá jednoduché lokalizovat ložiska vysoké akumulace ^{111}In -oktreotidu do správných anatomických souvislostí. Napomáhá znalost CT obrazu NET protože aktivní pátrání po hypervaskularizovaných útvarech umožní provést prostorovou adjustaci fúze dat SPECT a CT. V případě karcinoidu v oblasti střeva se vyplácí provedení vyšetření metodikou CT enterografie, kdy je možné lépe diferencovat i často velmi malé ložisko primárního karcinoidu. Větší problémy nastávají v době, kdy je akumulace ^{111}In -oktreotidu ve tkáni nízká, nebo jen minimálně zvýšená. Problémy mohou být umocněny tím, že ne všechny NET jsou hypervaskularizované. Zjevně anaplastické formy neuroendokrinních karcinomů bývají hypodenzní i v arteriální i v portální fázi. Správné zvolení CT

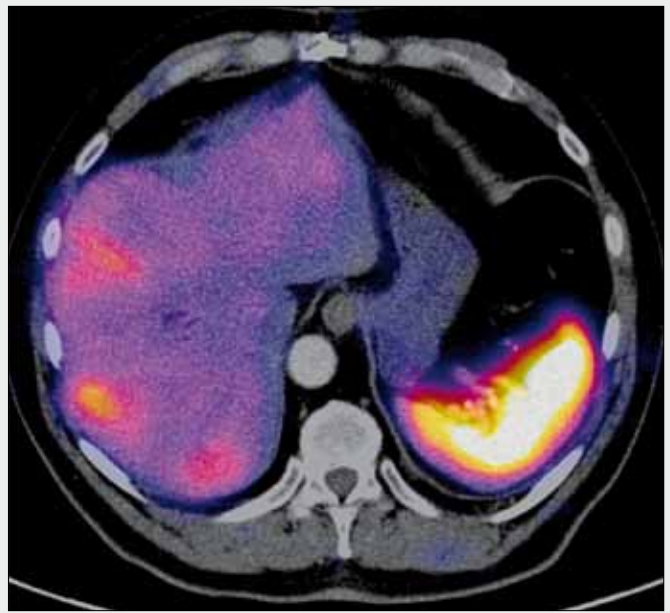
okénka a širše rekonstruované vrstvy dovolují lokalizovat i jen velmi málo zvýšenou akumulaci radiofarmaka.

Z důvodu výše uvedených problémů fúze i u in-line hybridního zobrazení vyplývá, že s podobnými problémy se setkáváme i při off-line fúzi obrazů. Díky tomu, že nepřesnosti fúze jsou prakticky totožné, je off-line fúze téměř rovnocennou s in-line fúzí. Nevýhodou je ovšem nemožnost provedení výpočtu pro korekci atenuace (12, 13).

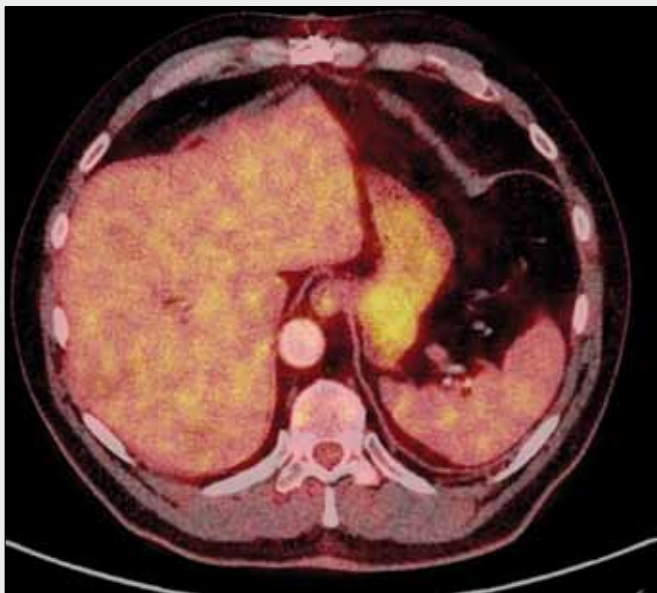
Kromě ^{111}In -oktreotidu je pro zobrazení NET využíváno i ^{123}I -metajodbenzylguanidinu. Jedná se o látku, která se hromadí v cytoplazmě anaplastických neuroektodermálních nádorů řady primitivních neuroektodermálních nádorů (neuroblastom, meduloblastom) a dále v sekrečních granulech NET. Jde o NET s produkcí jak biogenních aminů (feochromocytom, paragangliom), tak i ve tkáních se sekrecí látek peptidové



▲ Obr. 6A



▲ Obr. 6B



◀ Obr. 6C

Obr. 6. **Abnormálně hypovaskularizované jaterní metastázy maligního gastrinomu.** A – CT v arteriální fázi; B – SPECT/CT ukazuje vysokou akumulaci ^{111}In -oktreotidu v metastatických ložiscích; C – PET/CT, akumulace ^{18}F -FDG je v metastázách shodná s okolním jaterním parenchymem
 Fig. 6. **Abnormal hypovascularisation of the liver metastases of malignant gastrinoma.** A – CT in the arterial phase; B – SPECT/CT showed highly increased accumulation of ^{111}In -octreotide within metastases; C – PET/CT, accumulation of ^{18}F -FDG within metastases is on the same level as in the surrounding liver parenchyma

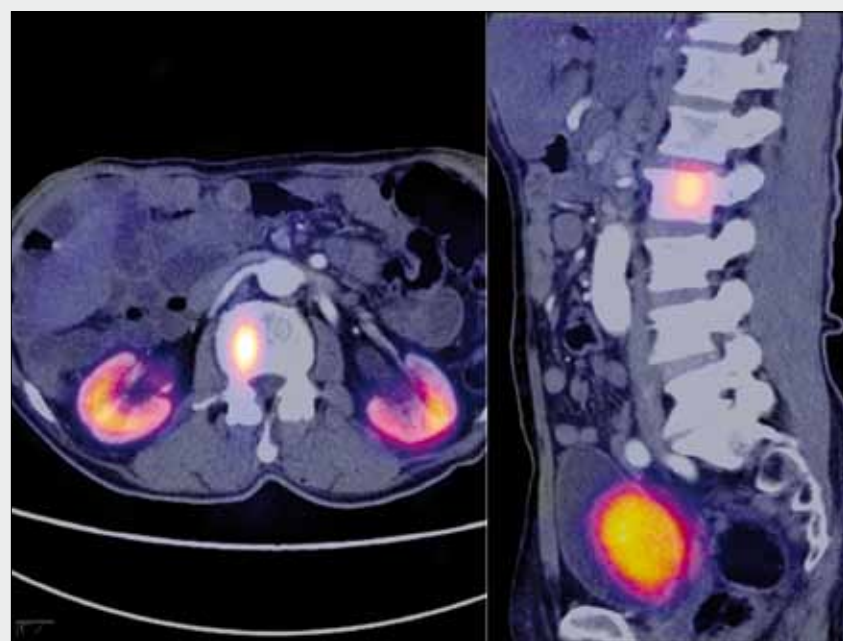
povahy, jako jsou medulární karcinom štítné žlázy, karcinoid pankreatické NET. Vazba ^{123}I -metajodbenzylguanidinu u NET pankreatu a u karcinoidu je ve srovnání s vazbou ^{111}In -oktreotidu mnohem slabší, proto SPECT/CT s podáním ^{123}I -metajodbenzylguanidinu nemá významnějšího využití (5–10).

PET/CT u neuroendokrinních nádorů je velmi významným prostředkem k jejich typizaci a sledování jejich blastické transformace. Vzhledem k tomu, že ^{18}F -FDG se akumuluje v NET na podobné úrovni jako v normálním jaterním parenchymu nebo v pankreatu, je kontrast mezi akumulacemi minimální. ^{18}F -FDG se však vysoce akumuluje v anaplastických formách NET pankreatu a v maligních a současně agresivních variantách karcinoidu. Při negativitě ^{18}F -FDG-PET/CT je častá viceversa vysoká akumulace ^{111}In -oktreotidu. V zahraničí jsou pro detekci neuroendokrinních nádorů k použití i jiné fluorované deriváty ^{18}F -DOPA, ^{18}F -dopamin, které se vysoce akumuluje ve zralých nádorech schopných dekarboxylace prekurzorů biogenních aminů. Naopak varian-

tu somatostatinových receptorů jsou DOTA deriváty značně ^{68}Ga : ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE. Tyto látky mají nejen vyšší afinitu k somatostatinovým receptorům (především opět k SSRS2), ale PET/CT s nimi těží především z vysokého prostorového rozlišení, kratší doby prováděného výkonu a také z mnohem kvalitnější fúze zobrazení.

ZÁVĚR

SPECT/CT s aplikací ^{111}In -oktreotidu je metodou vhodnou k jak zobrazení primární lokalizace nádoru, tak k zobrazení sekundárního rozsevu, především v situaci, kdy pomocí CT není nádor nalezen. Nutnou podmínkou účinnosti metody je přítomnost SSRS2 subtypu somatostatinového receptoru. Hybridní zobrazení nádorů pomocí SPECT/CT s aplikací ^{111}In -oktreotidu je tedy zobrazovací metoda mající relativně úzké indikační spektrum, kdy převažujícími primárními dia-



◀ Obr. 7

Obr. 7. **Vysoká akumulace ^{111}In -oktreotidu v kostní metastáze karcinoidu v těle bederního obratle**
 Fig. 7. **Very increased ^{111}In -octreotide accumulation in bone metastatic lesion in the lumbar vertebral body**

gnózami jsou karcinoid a gastrinom. Důvodem je, že u těchto nádorů je exprese SSRS2 nejvyšší. Pokud je zvažováno zobrazení pomocí ^{18}F -FDG-PET/CT nebo SPECT/CT s aplikací ^{111}In -oktreotidu, je dávana přednost ^{18}F -FDG-PET/CT u neuroendokrinních nádorů s projevy produkce katecholaminů,

zatímco SPECT/CT s aplikací ^{111}In -oktreotidu má přednost u nemocných s karcinoidovým syndromem a Zollingerovým-Ellisonovým syndromem. Kromě hybridního zobrazení pomocí dedikovaného hybridního přístroje je vysoká úspěšnost i hybridního zobrazení s off-line fúzí.

LITERATURA

1. Husband JE, Reznick RH. (eds.) Imaging In Oncology, 3rd ed. London: Informa Healthcare 2010; 761–787.
2. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3492–3500.
3. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours – the current incidence and staging based on the WHO and ENETS classification. *Endocr Relat Cancer* 2010 [Epub ahead of print].
4. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, Hansen CP, Højgaard L, Kjaer A. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, ^{123}I -MIBG scintigraphy, and ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med* 2010; 51(5): 704–712.
5. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, Coppola D, Go VL. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010; 39(6): 713–734.
6. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Hassan MM, Strosberg JR, Kre-

7. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, Kvols LK. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010; 39(6): 799–800.
8. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, Marx SJ, Pasieka JL, Pommier RF, Yao JC, Jensen RT. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39(6): 735–752.
9. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, Nutting C, Bushnell DL, Caplin ME, Yao JC. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39(6): 753–766.

10. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner RR, Wiseman GA, Benson AB 3rd, Pommier RF. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas* 2010; 39(6): 767–774.
11. Laverman P, McBride WJ, Sharkey RM, Eek A, Joosten L, Oyen WJ, Goldenberg DM, Boerman OC. A novel facile method of labeling octreotide with (^{18}F) -fluorine. *J Nucl Med* 2010; 51(3): 454–461.
12. Schillaci O. Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(5): 521–524.
13. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, Kim EE, Flotats A, Israel O, Dondi M, Watanabe N. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 1959–1985.
14. Mansberg R, Sorensen N, Mansberg V, Van der Wall H. Yttrium 90 Bremsstrahlung SPECT/CT scan demonstrating areas of tracer/tumour uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(11): 1887.