

^{18}F -FDG PET/CT U PACIENTŮ S MALIGNÍMI NEUROENDOKRINNÍMI NÁDORY

CONTRAST-ENHANCED ^{18}F -FDG PET/CT IN PATIENTS WITH METASTATIC
MALIGNANT NEUROENDOCRINE TUMORS

původní práce

Pavel Koranda¹
Miroslav Mysliveček¹
Hana Švébišová²
Zdeněk Fryšák³
Radim Formánek¹
Eva Buriánková¹

¹Klinika nukleární medicíny FN
a LF UP, Olomouc

²Onkologická klinika FN a LF UP,
Olomouc

³III. interní klinika FN a LF UP,
Olomouc

Přijato: 15. 12. 2010.

Korespondenční adresa:

MUDr. Pavel Koranda, Ph.D.
Klinika nukleární medicíny FN
a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: koranda@fnol.cz

SOUHRN

Koranda P, Mysliveček M, Švébišová H, Fryšák Z, Formánek R, Buriánková E. ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s maligními neuroendokrinními nádory

Cíl. Neuroendokrinní tumory (NET) představují heterogenní skupinu neoplazií. Většina z nich jsou dobře diferencované tumory, jen menší část představují nízké a středně diferencované neuroendokrinní tumory s horší prognózou. Cílem práce bylo ověřit, zda ^{18}F -FDG PET/CT může zpřesnit stážování maligních NET.

Metoda. Celkem bylo pomocí ^{18}F -FDG PET/CT vyšetřeno 41 pacientů s NET nebo s podezřením na ně. U 29 pacientů byly NET histologicky ověřeny (15 karcinoidů, 8 neuroendokrinních karcinomů, 2 medulární karcinomy, 2 karcinomy z Merkelových buněk, 1 feochromocytom, 1 inzulinom). V případě negativního nebo sporného výsledku ^{18}F -FDG PET/CT byla provedena scintigrafie po podání ^{111}In -pentetreotidu, případně ^{123}I -MIBG.

Výsledky. ^{18}F -FDG PET/CT neprokázalo patologickou akumulaci ^{18}F -FDG pouze u 6 z 29 nemocných s histologicky verifikovanými NET (5 z 15 karcinoidů, 1 z 8 neuroendokrinních karcinomů). U všech pacientů s falešně negativním ^{18}F -FDG PET byla scintigrafie po podání ^{111}In -pentetreotidu nebo ^{123}I -MIBG pozitivní. U pacientů s nízké diferencovanými NET a medulárními karcinomy štítné žlázy byl náleznost ^{18}F -FDG PET/CT přesnější než při scintigrafii po podání ^{111}In -pentetreotidu nebo ^{123}I -MIBG.

Závěr. ^{18}F -FDG PET/CT prokázalo maligní tkáň u významné části pacientů s verifikovanými NET. ^{18}F -FDG PET/CT se jeví jako účinný nástroj stážování meta-

SUMMARY

Koranda P, Mysliveček M, Švébišová H, Fryšák Z, Formánek R, Buriánková E. Contrast-enhanced ^{18}F -FDG PET/CT in patients with metastatic malignant neuroendocrine tumors

Aim. The majority of neuroendocrine tumors (NETs) exhibits an indolent growth pattern (well-differentiated tumors), but a substantial number may metastasize. The minority of NETs is aggressive and can have a highly malignant course. The aim of the study was to evaluate the reliability of contrast-enhanced ^{18}F -FDG PET/CT in the staging of malignant NETs.

Method. A total of 41 patients with verified or suspected NETs underwent contrast-enhanced ^{18}F -FDG PET/CT. NETs were histologically verified in 29 patients (15 carcinoids, 8 neuroendocrine carcinomas, 2 medullary carcinomas, 2 Merkel cell carcinomas, 1 pheochromocytoma, 1 insulinoma). ^{111}In -pentetreotide or ^{123}I -MIBG scintigraphies were performed in patients with absent or spurious accumulation of ^{18}F -FDG.

Results. ^{18}F -FDG PET/CT did not reveal ^{18}F -FDG uptake in 6 patients with histologically confirmed NETs (5/15 carcinoids, 1/8 neuroendocrine carcinomas) only. The NETs were detected using ^{111}In -pentetreotide or ^{123}I -MIBG scintigraphy in all ^{18}F -FDG false negative patients. On the contrary, ^{18}F -FDG PET/CT was more accurate than ^{111}In -pentetreotide or ^{123}I -MIBG scintigraphy in patients with high-grade neuroendocrine carcinomas and medullary thyroid carcinomas.

Conclusion. Contrast enhanced ^{18}F -FDG PET/CT identified malignant tissue in the majority of patients with malignant NETs, ^{18}F -FDG PET/CT was an efficient diagnos-

stazujících NET, především se střední nebo nízkou diferenciací. ^{18}F -FDG PET/CT a scintigrafie po podání ^{111}In -pentetreotidu nebo ^{123}I -MIBG jsou vzájemně komplementární funkční vyšetření umožňující přesněji posoudit biologické vlastnosti metastazujících neuroendokrinních tumorů.

Klíčová slova: ^{18}F -FDG, ^{111}In -pentetreotid, pozitronová emisní tomografie, CT, neuroendokrinní tumory.

tic tool in patients with intermediate- and high-grade NETs. ^{18}F -FDG PET/CT and ^{111}In -pentetreotide scintigraphy are complementary examinations - functional imaging with both radiopharmaceuticals has a potential for a more comprehensive assessment of these tumors.

Key words: ^{18}F -FDG, ^{111}In -pentetreotide, positron-emission tomography, X-ray computed tomography, neuroendocrine tumors.

ÚVOD

Neuroendokrinní nádory mají několik typických funkčních a metabolických vlastností, které lze s výhodou využít při jejich zobrazení nebo terapii pomocí metod nukleární medicíny.

Pro neuroendokrinní nádory je charakteristická zvýšená exprese somatostatinových receptorů na buněčných membránách. V současné době se proto k funkčnímu zobrazení neuroendokrinních nádorů nejčastěji využívá scintigrafie po podání ^{111}In -pentetreotidu, který vykazuje afinitu především k subtypu 2 a 5 somatostatinových receptorů. Zástupcem PET radiofarmak v této indikaci je ^{68}Ga -DOTATOC, který však zatím není v České republice dostupný. Výraznou předností PET vyšetření je výrazně lepší obrazové rozlišení, které umožňuje lokalizovat léze, jejichž velikost je pod detekční mezí SPECT s užitím radiofarmaka značeného ^{111}In (1). Diagnostická vyšetření po aplikaci radionuklidu značených somatostatinových analogů jsou důležitá nejen z pohledu vlastního průkazu nádorové tkáně, ale i pro rozhodování o způsobu terapie. Průkaz přítomnosti somatostatinových receptorů na buňkách tumoru je podmínkou pro zahájení finančně nákladné terapie neznačenými analogy somatostatinu. V zahraničí se v případě průkazu exprese somatostatinových receptorů často indikuje také terapie analogy somatostatinu značenými radionuklidy emitujícími záření β^- .

Další vlastnost neuroendokrinních nádorů, kterou lze využít k jejich detekci, je schopnost vychytávat katecholaminy pomocí tzv. uptake-1 mechanismu. Tímto způsobem je v buňkách některých neuroendokrinních tumorů koncentrován metajodbenzylguanidin (MIBG), který je analogem noradrenalinu. K lokalizační diagnostice se používá MIBG značený ^{123}I , který emituje pouze záření γ . ^{131}I -MIBG se v současné době používá již pouze k terapii, protože ^{131}I emituje kromě záření γ i záření β^- .

K lokalizační diagnostice většiny diferencovaných neuroendokrinních nádorů je možné teoreticky použít oba uvedené principy, scintigrafie zobrazující rozložení somatostatinových receptorů bývá však při detekci neuroendokrinních nádorů přesnější než scintigrafie po podání ^{123}I -MIBG. Výjimkou je pátrání po neuroblastomu, paragangliomu a feochromocytomu (1, 2). V případě feochromocytomu je užití ^{111}In -pentetreotidu méně výhodné vzhledem ke horším detekčním

podmínkám v těsném okolí ledvin, jejichž parenchym vykazuje velmi intenzivní akumulaci tohoto radiofarmaka.

K zobrazení neuroendokrinních nádorů je možné využít i jejich schopnosti akumulovat a dekarboxylovat biogenní aminy (tzv. APUD systém). Charakteristicky vyšší aktivitu L-DOPA dekarboxylázy v neuroendokrinních tumorech lze využít k jejich zobrazení pomocí PET vyšetření po podání 3,4-dihydroxy-6- ^{18}F fluoro-L-fenylalaninu (^{18}F -FDOPA). I toto radiofarmakum však není rutinně dostupné v České republice.

PET vyšetření z obecných onkologických indikací se dosud nejčastěji provádějí po aplikaci 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glukózy (^{18}F -FDG), která umožňuje zobrazit rozložení a využití glukózy v organismu. ^{18}F -FDG PET je však dosud považováno za metodu, jejíž přínos při základní diagnostice neuroendokrinních nádorů je jen omezený, protože diferencované neuroendokrinní nádory obvykle nevykazují výrazný hypermetabolismus glukózy, a nejsou tedy tímto vyšetřením spolehlivě detekovatelné. Zvýšené vychytávání ^{18}F -FDG je však možné očekávat u méně diferencovaných neuroendokrinních tumorů. Na menších souborech pacientů bylo zdokumentováno, že senzitivita detekce těchto nádorů pomocí ^{18}F -FDG je vyšší než při použití scintigrafie po aplikaci ^{111}In -pentetreotidu (3, 4).

Většina starších prací hodnotila spolehlivost ^{18}F -FDG PET detekce neuroendokrinních tumorů pouze na základě hodnocení samotných PET řezů. Pro zpřesnění interpretace výše uvedených SPECT i PET vyšetření má však velký význam fúze s CT, která umožňuje výrazně zpřesnit interpretaci nejasných ložiskových akumulací radiofarmak (5).

Cílem této studie bylo zhodnocení významu hybridního ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření u pacientů, u nichž jsou buď zřejmé známky přítomnosti neuroendokrinního nádoru, nebo je u nich podezření na tento typ nádorového onemocnění.

MATERIÁL A METODA

V období let 2006–2010 bylo pomocí ^{18}F -FDG PET/CT vyšetřeno celkem 41 pacientů s neuroendokrinními nádory nebo s podezřením na ně.

V 27 případech bylo vyšetření indikováno k posouzení rozsahu onemocnění u pacientů s již prokázanými neuroendokrinními tumory nebo jejich metastázami. U sedmi pacientů bylo důvodem vyšetření pátrání po zdroji zvýšených hladin markerů nasvědčujících přítomnosti neuroendokrinního nádoru (z toho u čtyř nemocných již předcházela operace primárního tumoru a aktuální scintigrafie somatostatinovými receptory byla negativní). V sedmi případech bylo vyšetření provedeno v rámci pooperačního sledování pacienta, většinou šlo o osoby, u nichž neuroendokrinní nádor byl náhodným peroperačním nálezem. Tyto tumory byly malé velikosti s poměrně nízkou pravděpodobností metastazování.

Typ neuroendokrinního tumoru byl určován standardním histologickým vyšetřením s použitím doplňujícího imunohistologického vyšetření. Tímto způsobem byla stanovena diagnóza u celkem 29 pacientů – bylo prokázáno 15 karcinoidů, 8 neuroendokrinních karcinomů, 2 medulární karcinomy štítné žlázy, 2 karcinomy z Merkelových buněk, 1 inzulinom a 1 feochromocytom.

¹⁸F-FDG PET/CT

Pacienti se dostavili k vyšetření lační (nejméně 6 hodin) a byla jim změřena hladina krevní glukózy. Pokud glykémie nepřesahovala 10 mmol/l, bylo pacientům nitrožilně podáno 400 MBq 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glukózy (¹⁸F-FDG) (ÚJF a ÚJV, Řež u Prahy) na 70 kg hmotnosti pacienta s přepočtem aplikované aktivity na hmotnost aktuální. Šedesát minut po aplikaci ¹⁸F-FDG a následném perorálním podání 1000 ml roztoku kontrastní látky a těsně po předchozím vyprázdnění močového měchýře bylo zahájeno PET/CT vyšetření na skeneru Biograph 16 Hi-Rez firmy Siemens (Erlangen, Německo). V úvodu bylo intravenózně podáno 100 ml neionické kontrastní jodové látky (Ultravist 370, Bayer Schering Pharma, Berlin) s použitím dvoupístového přetlakového injektoru Stellant (Medrad, USA) – průtok 3 ml/s s proplachem 50 ml fyziologického roztoku. Poté následovala akvizice CT a PET obrazů. CT část vyšetření byla provedena v portální fázi v rozsahu od baze lebni po proximální třetinu stehna s použitím kolimace 16 × 1,5 mm, faktorem stoupání 1,5 a s expozičními hodnotami 120 kV a mA stanovenými systémem care dose 4D (140 mA pro referenčního pacienta). Data byla rekonstruována v šíři vrstvy 3 mm s rekonstrukčním algoritmem pro měkké tkáně. Následující akvizice PET obrazů proběhla kaudokraniálně v identickém rozsahu jako při CT, většinou šlo o akvizici složenou z sedmi pozic („beds“), akvizice jedné pozice trvala 3 minuty při hmotnosti pacienta do 70 kg (3,5 minuty při hmotnosti 70–95 kg a 4 minuty při hmotnosti nad 95 kg). PET data byla zpracována pomocí iterativní AV-OSEM rekonstrukce (4 iterace, 8 subsetů, 5 mm Gaussův filtr, zoom 1, korekce na rozptyl) do matice 168 × 168 (voxel 4 mm). Transmisní korekce na zeslabení záření γ byla provedena pomocí CT. Rekonstruovány byly korigované i nekorigované PET řezy.

Scintigrafie po podání ¹¹¹In-pentetreotidu

Pacientům bylo aplikováno 190 MBq ¹¹¹In-pentetreotidu i.v. na 70 kg váhy. Vyšetření byla nahrávána v období let 2006–2009 na dvouhlavové kameře Siemens E-CAM, od roku 2009 na dvouhlavové kameře GE Infinia Hawkey 4. Kamery byly

vybaveny kolimátory MEGP. Energetická okna byla nastavena na úrovni energií 171 a 245 keV s šíří oken $\pm 10\%$. Akvizice celotělových scintigramů proběhla v odstupu 6, 24 a 48 hodin od aplikace radiofarmaka. SPECT byl nahráván 24 hodin p.i. jako série jednotlivých projekcí po 6° (celkem 360°), 1 projekce po 40 s, matice 128 × 128, zoom 1,0. SPECT řezy byly vytvořeny pomocí iterativní AV-OSEM rekonstrukce.

Scintigrafie po podání ¹²³I-MIBG

Pacientům bylo aplikováno 210 MBq ¹²³I-MIBG i.v. na 70 kg váhy. Vyšetření byla nahrávána na dvouhlavové kameře Siemens E-CAM s použitím kolimátorů LEHR. Celotělové scintigramy byly nahrávány v odstupu 6 a 24 hodin od injekce radiofarmaka. Energetické okno byla nastaveno na úrovni energie 159 keV s šíří oken $\pm 10\%$. Akvizice celotělových scintigramů proběhla v odstupu 6, 24 a 48 hodin od aplikace radiofarmaka. SPECT byl nahráván 6,5 hodin p.i. jako série jednotlivých projekcí po 6° (celkem 360°), 1 projekce po 40 s, matice 128 × 128, zoom 1,0. SPECT řezy byly vytvořeny pomocí iterativní AV-OSEM rekonstrukce.

Fúze SPECT/CT

Fúze SPECT a CT obrazů byla provedena manuálně na hodnotícím počítači PET/CT přístroje Biograph 16 Hi-Rez firmy Siemens.

VÝSLEDKY

Úspěšnost detekce tkáně neuroendokrinního nádoru pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT v tomto vyšetřovaném souboru pacientů výrazně závisela na charakteru tumoru a typu indikace.

Vliv typu nádoru na úspěšnost jeho detekce pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT

Posouzení detekovatelnosti neuroendokrinních nádorů pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT v závislosti na charakteru tumoru bylo provedeno na souboru 29 pacientů, u nichž byl tumor průkazně přítomen v době vyšetření a byl histologicky diagnostikován.

Karcinoidy

¹⁸F-FDG PET/CT detekovalo tumorózní tkáň v 10 případech z 15 vyšetřených karcinoidů. Z toho však 5× byla akumulace radiofarmaka v tumoru hodnocena jako chabá nebo nedošlo k zobrazení všech tumorózních lézí. U tří z těchto pěti chaběji zobrazených karcinoidů byla provedena scintigrafie somatostatinových receptorů, akumulace ¹¹¹In-pentetreotidu byla přítom vždy relativně výraznější než akumulace ¹⁸F-FDG. U čtyř z pěti falešně negativních PET/CT vyšetření byla provedena scintigrafie ¹¹¹In-pentetreotidem nebo ¹²³I-MIBG a ve všech těchto případech tato vyšetření úspěšně zobrazila tkáň neuroendokrinních tumorů.

Neuroendokrinní karcinom

Z osmi pacientů s neuroendokrinními karcinomy detekovalo ¹⁸F-FDG PET/CT tumorózní tkáň v sedmi případech. Nejvýraznější akumulace ¹⁸F-FDG v lézi byla zřejmá u pacienta

s málo diferencovaným neuroendokrinním karcinomem (Ki-67 60%), scintigrafie ^{111}In -pentetreotidem zobrazovala tento tumor jen velmi chabě. U jediného pacienta s falešně negativním nálezem při ^{18}F -FDG PET/CT šlo o dobře diferencovaný karcinom, který byl naopak dobře zobrazen ^{111}In -pentetreotidem.

Medulární karcinomy štítné žlázy

^{18}F -FDG PET/CT vyšetření bylo úspěšné v obou histologicky ověřených případech medulárních karcinomů štítné žlázy. U jednoho pacienta bylo provedeno vyšetření ^{111}In -pentetreotidem, u druhého pacienta byla provedena scintigrafie ^{123}I -MIBG, obě vyšetření byla negativní.

Karcinom z Merkelových buněk

U obou nemocných s tímto onemocněním byla prokázána intenzivní akumulace ^{18}F -FDG v tumoru.

Feochromocytom

V našem souboru byl jeden pacient s touto diagnózou a tumor vykazoval zvýšenou akumulaci jak ^{18}F -FDG, tak ^{123}I -MIBG.

Inzulinom

Akumulace ^{18}F -FDG v metastazujícím inzulinomu byla výrazná.

Vliv indikace na úspěšnost detekce neuroendokrinního nádoru pomocí ^{18}F -FDG PET/CT

^{18}F -FDG PET/CT indikováno k posouzení rozsahu onemocnění

V podskupině 27 pacientů vyšetřených k posouzení přítomnosti metastatického procesu a jeho rozsahu bylo ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření pozitivní v 21 případech a 6× bylo falešně negativní (senzitivita 77,8%).

Mezi falešně negativními ^{18}F -FDG PET/CT nálezy převažovaly tumory s dobrou diferenciací – pět karcinoidů a jeden dobře diferencovaný neuroendokrinní karcinom. U těchto pacientů byl v pěti případech prokázán metastatický rozsev velmi dobře zobrazitelný scintografií ^{111}In -pentetreotidem nebo ^{123}I -MIBG.

U pacientů s pozitivními ^{18}F -FDG PET/CT nálezy bylo doplněno vyšetření ^{111}In -pentetreotidem v sedmi případech. Třikrát byly výsledky obou vyšetření podobné, 2× dominoval bohatší nález při scintigrafii somatostatinových receptorů nad ^{18}F -FDG nálezem. U pacienta s málo diferencovaným neuroendokrinním karcinomem byla situace opačná a akumulace ^{18}F -FDG výrazně převažovala nad akumulací ^{111}In -pentetreotidu. U pacienta s medulárním karcinomem štítné žlázy byla somatostatinová scintigrafie falešně negativní.

^{18}F -FDG PET/CT indikováno pro vyšší hladiny biochemických markerů nasvědčujících možné přítomnosti neuroendokrinního tumoru

Ze sedmi pacientů s vyšší hladinou markerů nasvědčujících možné přítomnosti neuroendokrinního tumoru bylo ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření úspěšné pouze u pacienta s podezřením na feochromocytom a u nemocného se suspektním medulárním karcinomem štítné žlázy, při laboratorním podezření

na karcinoid bylo vyšetření vždy negativní. Ve všech případech byly provedeny scintigrafie po podání ^{111}In -pentetreotidu nebo ^{123}I -MIBG, které však nebyly v detekci patologického procesu úspěšnější. Naopak vyšetření ^{123}I -MIBG provedené u pacienta s metastázami medulárního tyreoidálního karcinomu bylo na rozdíl od ^{18}F -FDG falešně negativní, přesné zobrazení metastatického procesu v tomto případě umožnila nespecifická scintigrafie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA(V).

^{18}F -FDG PET/CT u pacientů odeslaných k vyloučení metastatického procesu po odstranění primárního tumoru, avšak bez klinických nebo laboratorních známek perzistujícího nádorového procesu

V této skupině šlo většinou o pacienty s menšími neuroendokrinními tumory kompletně odstraněnými při operaci. U žádného ze sedmi pacientů nebyl dosavadním sledováním metastatický proces prokázán. V této podskupině bylo vyšetření ^{18}F -FDG PET/CT jedenkrát falešně pozitivní, protože došlo k zobrazení granulomatózních změn. Ostatní ^{18}F -FDG PET/CT nálezy byly správně negativní. Správně negativní byl výsledek i u pěti vyšetření ^{111}In -pentetreotidem.

DISKUSE

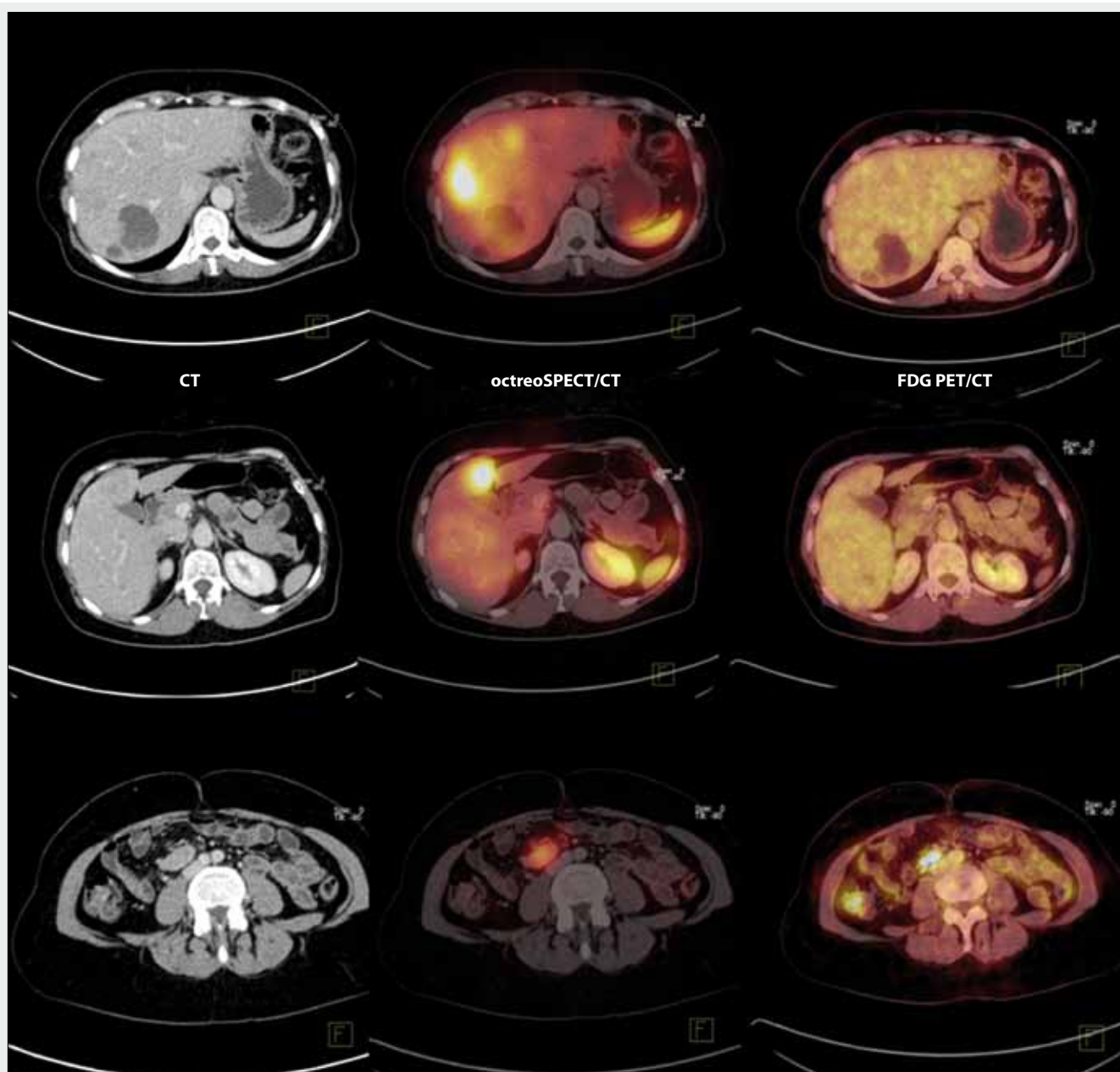
Neuroendokrinní tumory jsou poměrně řídké se vyskytující nádory (incidence neuroendokrinních tumorů gastroenteropankreatických 2–5/100 000 obyvatelů/rok, plicních 0,6/100 000 obyvatelů/rok) a jen menší část z těchto tumorů jsou nízce diferencované agresivní tumory. ^{18}F -FDG není obvykle považováno za radiofarmakum vhodné pro vyšetření pacientů s dobře diferencovanými neuroendokrinními nádory, jeho využití je obvykle doporučováno jen u nediferencovaných tumorů, které vykazují intenzivní metabolickou aktivitu (6). Vzhledem k tomu, že nízce diferencované agresivní tumory jsou poměrně vzácné, bylo užití ^{18}F -FDG PET u neuroendokrinních nádorů věnováno podstatně méně pozornosti, než tomu bylo v případě radiofarmak zobrazujících rozložení somatostatinových receptorů, která jsou rutinně používána k detekci dobře diferencovaných nádorů.

Zájem o využití ^{18}F -FDG PET/CT u neuroendokrinních nádorů oživily studie publikované v posledních letech.

Garin (7) se zaměřil na zhodnocení významu ^{18}F -FDG PET při posouzení prognózy 38 pacientů s metastatickými neuroendokrinními tumory. Zjistil, že ^{18}F -FDG PET pozitivní pacienti mají vysokou pravděpodobnost časné progresy (u 14 z 15 pacientů) ve srovnání s pacienty ^{18}F -FDG PET negativními (u 2 z 23 nemocných). Průkaz akumulace ^{18}F -FDG proto považuje za výrazně nepříznivý prognostický ukazatel.

Kayani (8) porovnal PET/CT vyšetření neuroendokrinních nádorů provedené pomocí ^{68}Ga -DOTATATE a ^{18}F -FDG. Ověřil přitom, že ^{68}Ga -DOTATATE zobrazující somatostatinové receptory je velmi účinný prostředek pro zobrazování dobře diferencovaných tumorů. Současně však přitom zjistil, že kombinované zobrazení rozložení somatostatinových receptorů ^{68}Ga -DOTATATE a glykolytické aktivity pomocí ^{18}F -FDG má potenciál pro přesnější posouzení charakteru středně a nízce diferencovaných neuroendokrinních nádorů. V jeho studii do této kategorie spadalo šest z 38 vyšetřených pacientů.

Binderupová (2) na souboru 96 pacientů přímo srovnávala scintigrafii po aplikaci ^{111}In -pentetreotidu, ^{123}I -MIBG



▲ Obr. 1

Obr. 1. ^{18}F -FDG PET/CT a ^{111}In -pentetreotid SPECT/CT u pacientky s metastázami karcinoidu. Rozdílný charakter zobrazení jaterních metastáz a metastázy v lymfatických uzlinách retroperitonea – jaterní metastázy vykazují výraznou akumulaci ^{111}In -pentetreotidu bez zvýšené akumulace ^{18}F -FDG, uzlinové metastázy vykazují relativně chabější akumulaci ^{111}In -pentetreotidu, současně je zřetelně zvýšená akumulace ^{18}F -FDG (tomografické řezy řazeny do 3 sloupců: CT, octreoSPECT/CT = ^{111}In -pentetreotid SPECT/CT, FDG PET/CT = ^{18}F -FDG PET/CT).

Fig. 1. ^{18}F -FDG PET/CT a ^{111}In -pentetreotide SPECT/CT in a patient with carcinoid. Different intensity of ^{18}F -FDG and ^{111}In -pentetreotide accumulation in hepatic and lymph node metastases – the hepatic metastases show intensive ^{111}In -pentetreotide uptake and no concomitant accumulation of ^{18}F -FDG, simultaneously the lymph node metastasis accumulates ^{111}In -pentetreotide weakly and ^{18}F -FDG intensively (columns: CT, octreoSPECT/CT = ^{111}In -pentetreotid SPECT/CT, FDG PET/CT = ^{18}F -FDG PET/CT).

a ^{18}F -FDG PET/CT. Zjistila přitom, že v jejich souboru nemocných byly diferencované neuroendokrinní nádory nejpřesněji zobrazeny pomocí ^{111}In -pentetreotidu, avšak u tumorů s proliferacním indexem Ki-67 vyšším než 15 % bylo nejpřesněji metodou ^{18}F -FDG PET/CT.

Se zřetelem na výše uvedené současné publikace je zřejmé, že naše výsledky jsou v souladu s výše uvedenými závěry.

Ve skupině karcinoidů byl při vyšetření ^{18}F -FDG PET/CT zřetelně zobrazen tumor v jedné třetině případů, druhá tře-

tina vykazovala chabé nebo nepravidelné rozložení ^{18}F -FDG v nádorové a metastatické tkáni a u zbývajících třetiny nádorů nebyla akumulace ^{18}F -FDG prokázána. Důležité bude další sledování pacientů s posouzením, zda naše vyšetření budou mít podobný prognostický význam, jak bylo zjištěno ve výše zmíněné studii Garina (7).

Neuroendokrinní karcinomy mají vyšší maligní potenciál než karcinoidy a v této skupině byla senzitivita detekce nádoru pomocí ^{18}F -FDG PET/CT zřetelně vyšší (7 z 8 pacientů).

Přítom jediný falešně negativní nález byl u pacienta s dobře diferencovaným karcinomem a naopak velmi výrazná akumulace ^{18}F -FDG byla u pacienta s vysokou proliferací s aktivitou s Ki-67 na úrovni 60%.

Ve obou uvedených skupinách byla zřejmá komplementarita ^{18}F -FDG PET/CT a scintigrafie somatostatinových receptorů po podání ^{111}In -pentetrotidu. Falešně negativní výsledek jednoho z obou vyšetření býval velmi často spojen s pozitivním nálezem při druhém vyšetření. U některých pacientů byla navíc současně detekována ložiska s rozdílnými funkčními charakteristikami. Simultánně se u nich zobrazila jak ložiska s výraznou expresí somatostatinových receptorů bez zvýšené utilizace glukózy, tak metastázy s chabou akumulací analogů somatostatinu a zvýšeným metabolismem glukózy (obr. 1).

Překvapivě vysoká senzitivita detekce maligní tkáně byla zjištěna u pacientů s řidčeji se vyskytujícími maligními tumory – medulárními karcinomy štítné žlázy, karcinomy z Merkelových buněk, inzulinomem a feochromocytomem. Vzhledem k malému počtu pacientů s jednotlivými diagnózami nelze t.č. vyslovit jednoznačné závěry týkající se těchto nádorů.

Vliv indikace na úspěšnost detekce neuroendokrinního nádoru pomocí ^{18}F -FDG PET/CT nebývá v odborné literatuře diskutován. Naše výsledky naznačují, že pravděpodobnost úspěšné detekce neuroendokrinní tkáně v případě pouhého laboratorního podezření na karcinoid je nízká, naopak úspěšná byla detekce medulárního karcinomu štítné žlázy a inzulinomem.

mu. Maligní tkáň neuroendokrinního nádoru nebyla detekována u pacientů vyšetřených pouze v rámci sledování po úspěšně odstraněném drobném neuroendokrinním nádoru.

ZÁVĚR

^{18}F -FDG PET/CT vyšetření detekovalo maligní tkáň u významné části pacientů s verifikovanými neuroendokrinními nádory. ^{18}F -FDG PET/CT se proto jeví jako účinný nástroj stážování metastazujících neuroendokrinních nádorů, především se střední nebo nízkou diferenciací.

^{18}F -FDG PET/CT a scintigrafie somatostatinových receptorů po podání ^{111}In -pentetrotidu jsou vzájemně komplementární funkční vyšetření umožňující přesněji posoudit biologické vlastnosti metastazujících neuroendokrinních tumorů. S dediferenciací jejich tkáně se zvyšuje míra akumulace ^{18}F -FDG a snižuje vychytávání ^{111}In -pentetrotidu. Skutečnost, že intenzita akumulace ^{18}F -FDG v neuroendokrinních tumorech poskytuje neinvazivním způsobem informaci o úrovni dediferenciaci tkáně, může ovlivnit rozhodování o způsobu onkologické terapie u jednotlivých pacientů.

Definitivní posouzení prognostického významu akumulace ^{18}F -FDG v neuroendokrinních nádorech (včetně námi prokázané akumulace ^{18}F -FDG u významné části karcinoidů) bude možné až v okamžiku, kdy budou dostupné výsledky delšího klinického sledování vyšetřených pacientů.

LITERATURA

- Bombardieri E, Coliva A, Maccauro M, et al.** Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 3–15.
- Binderup T, Knigge U, Loft A, et al.** 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: 704–712.
- Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznik R, Grossman AB.** Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 15–27.
- Scheidhauer K, Miederer M, Gaertner FC.** PET-CT bei neuroendokrinen Tumoren und nuklearmedizinische Therapiemöglichkeiten. *Radiologe* 2009; 49: 217–223.
- Goldsmith SJ.** Update on nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors. *Future Oncol* 2009; 5: 75–84.
- Adams S, Baum R, Rink T, Schummdräger PM, Usadel KH, Hör L.** Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 79–83.
- Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al.** Predictive value of ^{18}F -FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50: 858–864.
- Kayani I, Bomanji JB, Groves A, et al.** Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ^{68}Ga -DOTATATE (DOTA-DPhe1, Tyr3-octreotate) and ^{18}F -FDG. *Cancer* 2008; 112: 2447–2455.