

LEKCE Z MOLEKULÁRNÍHO ZOBRAZOVÁNÍ: HODNOCENÍ MOZKOVÝCH NÁDORŮ POMOCÍ PET/MR

LESSONS IN MOLECULAR IMAGING: THE ASSESSMENT OF BRAIN TUMORS
USING PET/MRI

přehledový článek

Jiří Ferda¹
Eva Ferdová¹
Jan Baxa¹
Radek Tupý¹
Ondřej Hes²
Jan Mraček³

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN, Plzeň

²Šiklův ústav patologické anatomie
LF UK a FN, Plzeň

³Neurochirurgická klinika LF UK
a FN, Plzeň

Přijato: 15. 12. 2016.

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN

Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva
zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj
výzkumné instituce 00669806 –
FN Plzeň a Programem rozvoje
vědních oborů Karlovy Univerzity
(projekt P36).

Konflikt zájmů: žádný.

Hlavní stanovisko práce

Hybridní zobrazení PET/MR mozku umožňuje využití výhod multiparametrického zobrazování mozkové tkáně pro detekci primárních i rekurentních nádorů mozku.

SOUHRN

Ferda J, Ferdová E, Baxa J, Tupý R, Hes O, Mraček J. Lekce z molekulárního zobrazování: hodnocení mozkových nádorů pomocí PET/MR

Kombinace morfologického zobrazení mozku se zobrazeními mikrostrukturálními a funkčními podává komplexní přehled o jednotlivých vlastnostech tkání mozku. Zatímco difuzní zobrazení informuje o celulárnitě tkání, spektroskopické zobrazení umožňuje hodnotit kromě přítomnosti urychlené výstavby nebo degradace buněčných membrán také o integritě neuronů a také o případné anaerobní glykolýze při hypoxii tumoru, metabolická zobrazení pomocí PET dovolují hodnotit významné metabolické pochody, určující jednak celkový rozsah tumoru (¹⁸F-FET, ¹⁸F-FDOPA, ¹⁸F-FCH), nebo stupeň diferencovanosti (¹⁸F-FDG, ¹⁸F-FLT, ¹⁸F-FDOPA i ¹⁸F-FET). Multiparametrická analýza charakteristik tkání a od nich odvozeného fenotypu nádorové tkáně je přirozenou výhodou PET/MR.

Klíčová slova: PET/MR, nádory mozku, fluorodeoxyglukóza, fluorothymidin, fluroetylytyrozin, fluorodihydroxyfenylalanin.

Major statement

Hybrid imaging PE/MRI enables to use the advantages of the multiparametric brain imaging in detection of primary and recurrent brain tumors.

SUMMARY

Ferda J, Ferdová E, Baxa J, Tupý R, Hes O, Mraček J. Lessons in molecular imaging: the assessment of brain tumors using PET/MRI

The combined imaging of morphology, microstructure and function provides comprehensive information about behavior of the brain tissue. Diffusion weighted imaging is important in the evaluation of cellularity, spectroscopy provides the in vivo metabolite analysis related to the biomembrane building or destruction supplemented by the information about anaerobic glycolysis in hypoxic state of the tumor. Metabolic imaging using PET are able to assess the entire tumor extent (¹⁸F-FET, ¹⁸F-FDOPA, ¹⁸F-FCH), or to assess the grade of dedifferentiation (¹⁸F-FDG, ¹⁸F-FLT, ¹⁸F-FDOPA, ¹⁸F-FET). Multiparametric analysis of the tissue characteristic and derived information about tumor phenotype is natural advantage of PET/MRI.

Key words: PET/MRI, brain tumors, fluorodeoxyglucose, fluorothymidin, fluroetylytyrosine, fluorodihydroxyphenylalanine.

ÚVOD

Mozek jako nejvíce metabolicky aktivní tkáň lidského těla je typická variabilním chováním a s často se překrývajícími změnami, které jsou na metabolické, strukturální a funkční úrovni. Pouhý pohled na mozek ze strukturálního nebo naopak funkčního hlediska je nedostačující při posuzování patofyziologického řetězce příčin a následků. V současné medicíně jsou onemocnění centrální nervové soustavy jednou z nejvýznamnějších výzev diagnostického zobrazování, vůdčím principem je multiparametrické zobrazení a multifaktoriální analýza nádorového fenotypu. Kombinace morfologických, metabolických, mikrostrukturálních i funkčních přístupů k zobrazení je v současnosti umožněna ideálně ve spojení pozitronové emisní tomografie s magnetickou rezonancí.

Incidence nádorových onemocnění mozku má v populaci stoupající úroveň. V západní populaci se neustále zvyšuje počet nemocných zejména s neuroepiteliálními nádory. Vzhledem k tomu, že pro prognózu nemocných jsou nejvýznamnějšími faktory histologický typ a stupeň diferencovanosti a dále možnost provést radikální odstranění vlastního nádoru, vzrůstají nároky na předoperační zobrazení vlastní nádorové tkáně, stanovení celkového rozsahu onemocnění a také posouzení místa, odkud je vhodné odebrat biotický vzorek pro stanovení histologické diagnózy. Kromě posouzení vlastního nádoru je velice důležitým faktorem také zobrazení vztahu nádorového procesu k funkčním centřům a traktům bílé hmoty. U nemocných, u nichž byla již provedena chirurgická resekce, nebo podstoupili kombinaci chemoterapie a radioterapie, je velice důležitým zhodnocení přítomnosti reziduální nádorové tkáně, odlišení případné změny chování tkáně, a také odlišení sekundárních změn v mozkové tkáni v souvislosti s přítomností radionekrózy a dalších nenádorových reparativních procesů po léčbě. Zlatým standardem je pro neuroonkologickou diagnostiku MR, kdy v pokročilých algoritmech zobrazení mají svoje místo i funkční a multiparametrická zobrazení.

Jelikož jsou vlastnosti tkáně nádorů mozku velice polymorfni a u jednotlivých typů se vzájemně prolínají, je základem rysem diagnostiky pomocí magnetické rezonance multiparametrickým přístup – kromě morfologické charakteristiky mají stoupající význam i hodnocení na molekulární úrovni, jde o zobrazení mikrostruktury vlastní tkáně, ale i okolní bílé hmoty mozkové pomocí difúzně váženého zobrazení, charakter vaskularizace a posouzení porušení hematoencefalické bariéry dynamickým zobrazením po aplikaci gadoliniové kontrastní látky s následnou farmakodynamickou analýzou. V neposlední řadě je možné využívat i další metodiky k posouzení hypoxie a metabolické aktivity pomocí spektroskopie magnetickou rezonancí. Naproti tomu molekulární zobrazení pomocí pozitronové emisní tomografie se zaměřují na hodnocení metabolické aktivity intravenózním podáním látek, které lze charakterizovat jako metabolická analoga přirozených substrátů metabolických procesů – ať je to energetický metabolismus, procesy vedoucí k dělení buněk, nebo proteosyntéza.

Zavedením možnosti integrovaného zobrazení PET/MR se simultánním plně hodnotným zobrazením magnetickou rezonancí a pozitronovou emisní tomografií je novým milníkem v zobrazení onemocnění mozku. Hlavními otázkami, které je v současnosti nutné diskutovat, je, kdy PET/MR použít a jaké radiofarmakum a jak koncipovat vyšetřovací protokol.

TECHNIKA ZOBRAZENÍ

Základem přípravy u nemocných před PET/MR je akumulace radiofarmaka za klidových bazálních podmínek, nemocný by měl být uložen v klidu na lůžku, pokud možno v potmělé místnosti a v tichu. Doba akumulace radiofarmaka se liší mezi jednotlivými látkami. Kromě režimových opatření v době akumulace látek je důležité také u nemocných lačnění, toto je důležité zejména při vyšetření s ^{18}F -FDG, u které je významná kompetice s glukózou. Proto je před její aplikací nutné dodržení lačnění po dobu minimálně 4 hodin. U ostatních látek má lačnění omezený význam pro ovlivnění akumulace látek, lačnění ale může minimalizovat rizika spojená s případným vznikem nauzey během vyšetření.

Akvizice PET mozku je umožněna v integrovaném přístroji díky inzertu PET detektorovou soustavou, jejímž materiálem detektorů je silikát s obsahem lutecia. Vlastní vyšetření jsou prováděna se současnou akvizicí PET a MR vyšetření v hlavové cívce pro magnetickou rezonanci s dvanácti přijímacími kanály. Nejprve je proveden lokalizační sken. Lokalizace je následována sekvencí T1-váženou gradientního echa VIBE two-point-Dixon, jejíž obrazy in-phase, opposed-phase a obrazy vypočítané fat-images, a water-images jsou využity k vytvoření modelu tkání ke korekci atenuace a pomocí nich jsou následně rekonstruovány PET obrazy s korekcí atenuace. Po iniciální sekvenci nastupuje akvizice dat PET. K hodnocení metabolických procesů v mozkové tkáni jsou využívány PET obrazy, pro které jsou data získávána zpravidla během 15–20 minut kontinuální akvizice PET dat. Je možné však také získávat data dynamicky v kontinuální časové ose od intravenózní aplikace a sledovat vývoj závislosti úrovně akumulace radiofarmaka v čase, dynamická vyšetření vyžadují dlouhou dobu akvizice dat, zpravidla 20–40 minut, začátek akvizice je současný s aktuálním začátkem aplikace radiofarmaka. U radiofarmak, která mají dvojí způsob distribuce – závislý na perfuzi a pozdní tkáňově specifickou steady-state distribuci je možnou variantou akvizice dat dvoufázové vyšetření.

Mozek uložený v neurokranium je sice tkání, která nevykonnává samostatně výrazné pohyby, které by vedly ke zkreslení prostorové informace nebo k distorzi prostoru, ale při přesném posuzování metabolické aktivity šedé a bílé hmoty jsou pulzační pohyby mozkové tkáně příčinou horšího prostorového rozlišení PET obrazů „rozmazáním“ aktivity – jde o tzv. blurring artefakty. Rychlou sekvencí získaná informace o pohybu tkáně je pak korelována s daty získanými kontinuálně PET akvizicí a výsledkem je segmentovaný pohybově korigovaný obraz. V současnosti lze využít akvizici dat echoplanární sekvencí BOLD (blood-oxygen-level-dependent), k získání souboru dat informujících o pohybech mozkové tkáně v čase (COMPASS, Siemens Healthcare), tato data jsou pak využita k segmentaci PET dat a vytvoření pohybové korekce pro rekonstrukci PET obrazů.

MORFOLOGICKÉ ZOBRAZENÍ MOZKU MAGNETICKOU REZONANCÍ

Při zobrazení mozku PET/MR je využíván pro strukturální zobrazení standardní protokol využívající T2-vážené sekven-

ce rychlého spinového echa, T2-vážené sekvence FLAIR (fluid attenuation inversion recovery), difuzního zobrazení pomocí echoplanární sekvence s kalkulací mapy aparentního difuzního koeficientu (ADC) a sekvence T1-vážené gradientního echa (FLASH – fast low angle single shot, nebo MPRAGE – magnetization prepared rapid gradient echo). Detailní makrostrukturální morfologické zobrazení přináší stále základní a nosnou informaci. Je využit nejen jeho vlastní diagnostický přínos, ale slouží i jako navigační nástroj při hodnocení dalších složek multiparametrického vyšetření magnetickou rezonancí, které nejsou morfologicky tak přesné. Velice výhodnými jsou 3D-sekvence s izotropním rozlišením 1 mm³ nebo lepším – takového rozlišení dosahují jak sekvence MPRAGE, ale i sekvence T1-vážené spoiled-gradient-echo s radiálním načítáním K-prostoru (STARVIBE). V tomto směru se pak s výhodou užívá kromě fúze MR s PET obrazem také fúze morfologického zobrazení s vysokým prostorovým a kontrastním rozlišením s barevnou mapou informující o distribuci hodnoty některého sledovaného parametru, např. s mapou aparentního difuzního koeficientu, mapou koncentrace metabolitů, nebo veličin popisujících přesuny cirkulujících tekutin. Pro zobrazení deposit degračních produktů hemoglobinu jsou výhodným nástrojem susceptibilně vážené sekvence (SWI), které těží z extrémních změn signálu T2* u hemosiderinu a deoxyhemoglobinu, sekvence mají použití při vyhledávání známek po krvácení.

DIFUZNÍ ZOBRAZENÍ

Z mnoha studií je zřejmá pozitivní korelace mezi histologicky stanoveným gradem gliového tumoru a restrikcí difuze, tedy negativní korelace grade tumoru a hodnoty aparentního difuzního koeficientu (ADC) (1), restrikce difuze je také důležitým znakem mozkových lymfomů. Difuzně vážené zobrazení v primární diagnostice významně přispívá k nalezení tumorů drobných rozměrů, zvyšuje senzitivitu i specificitu v detekci i diferenciální diagnostice u tumorů mozku. I když je rozlišení difuzně váženého zobrazení „makroskopické“, protože velikost hrany voxelu se pohybuje okolo 1–2 mm, umožňuje tedy nepřímou charakterizovat vyšetřovanou tkáň v úrovni její mikrostruktury. Na hodnotě difuzivity, tedy úhrnné míry volného tepelného pohybu molekul, která je měřena pomocí MR, se v největší míře podílí pohyb molekul vody v extracelulárním tkáňovém prostoru. Volnost pohybu molekul v extracelulárním prostoru je největší měrou omezoována buněčnými membránami. Pro tumorózní tkáň obecně platí, že větší buněčnost tumoru odpovídá většímu omezení volného pohybu molekul vody, tedy menší vypočtené hodnotě aparentního difuzního koeficientu (ADC). Hodnota difuzivity se ukazuje rovněž jako významný parametr ve sledování odpovědi nádorové tkáň na terapii. Podle účinku terapie dochází buď k destrukci buněčných struktur a zvyšování ADC, nebo na počátku protinádorové terapie, v období, kdy jsou léčbou porušeny buněčné funkce, ale dosud nedošlo k desintegraci buněčných membrán, vede intracelulární edém naopak k dalšímu poklesu hodnoty ADC. Zvyšující se restrikce difuze na počátku terapie tedy nemusí nutně znamenat selhání terapie, ale pravý opak.

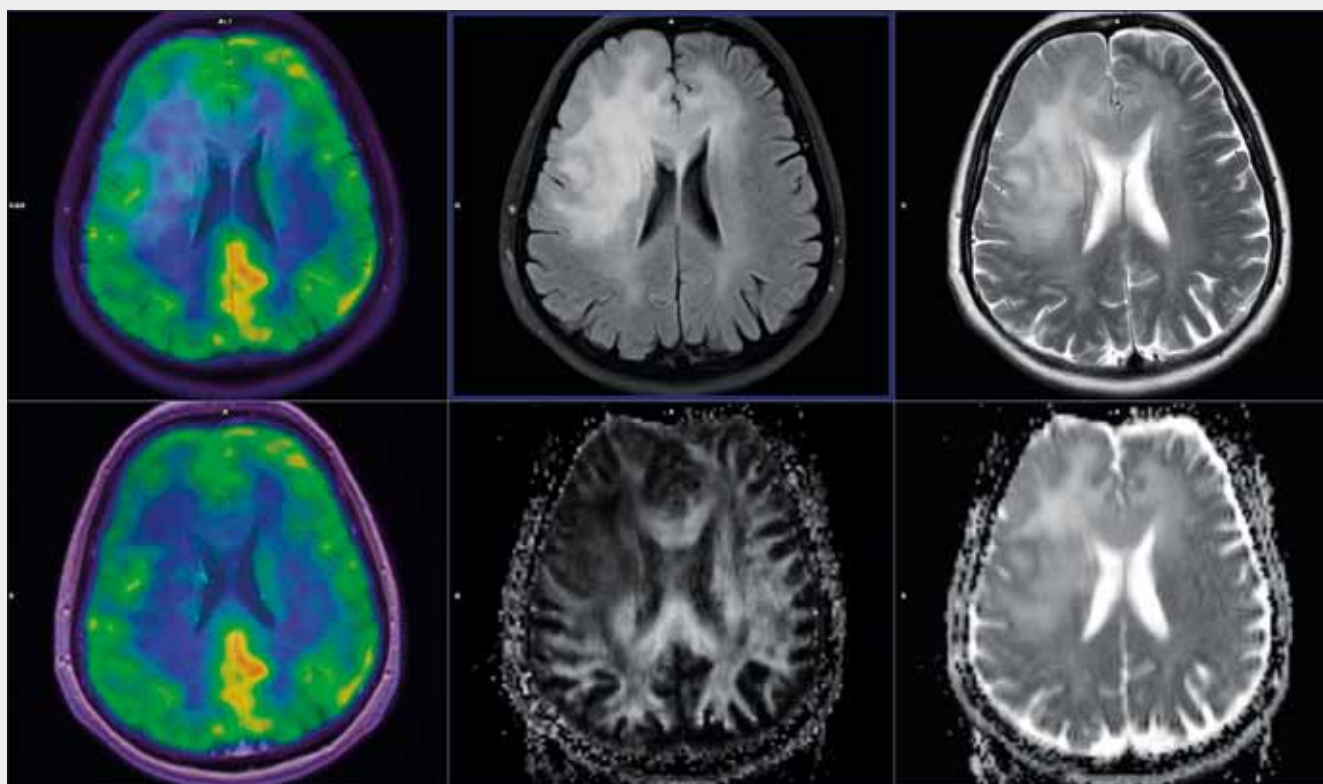
V tkáních s vysoce směrově orientovanými strukturami, jako je bílá hmota, je přínosná nejen informace o veli-

kosti úhrnné difuze, ale také její preferenční směr. Získaná data mohou být využita k rekonstrukci a vizualizaci traktů v bílé hmotě mozkové pro potřeby diagnostické a k plánování neurochirurgického výkonu. Rozdílná difuzivita v různých směrech tkáně vyjádřená skalární veličinou tzv. frakční anizotropie (FA) koreluje svou velikostí s mírou směrového uspořádání tkáně a u mozkových tumorů může být přínosná k detekci infiltrativního růstu glioblastomů. Jelikož u PET/MR mozku jde většinou právě o nemocné, u nichž významnou informací může být i údaj o struktuře a stupni organizovanosti bílé hmoty mozkové v okolí nádorové tkáň, lze v zobrazovacím protokolu nahradit standardní sekvence difuzního vážení sekvencemi mnohosměrného difuzního vážení (MDDWI – multi-directional diffusion weighted imaging). Ze získaných dat je možné kalkulovat zobrazení stopy difuze (trace), aparentního difuzního koeficientu (ADC), frakční anizotropie (FA) a výpočet tenzoru difuze s možností rekonstrukce traktografie. Mapy frakční anizotropie mají význam při odlišování expanzivního typu růstu, kdy je v bílé hmotě kolem nádorové tkáň paradoxně zvýšená organizovanost a zvýšená anizotropie, naopak snížení frakční anizotropie i v místech dezorganizace bílé hmoty zapříčiněné infiltrativním růstem nádoru a/nebo vazogenním edémem.

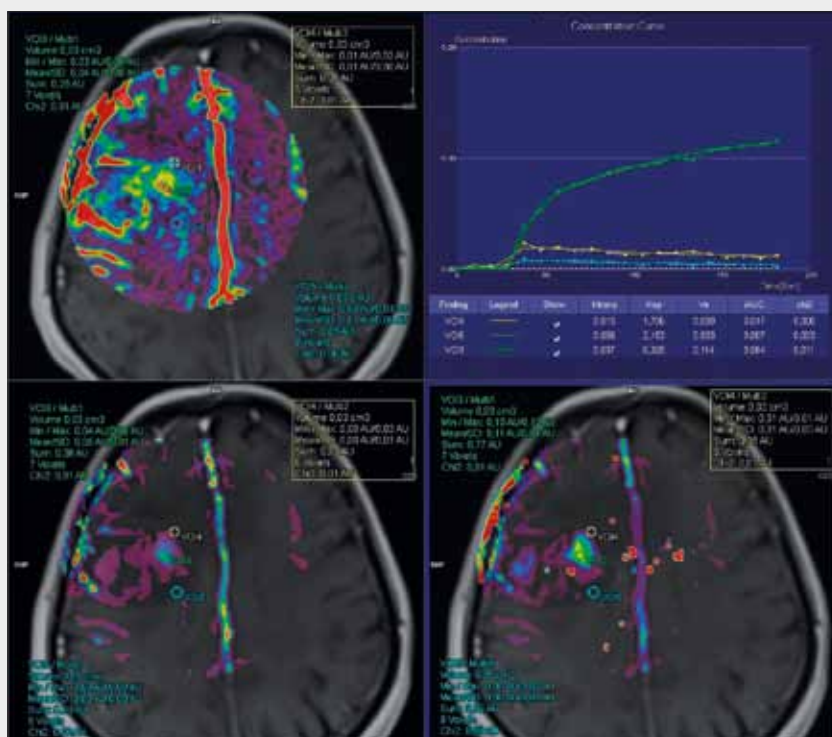
FARMAKOKINETICKÁ ANALÝZA

V době extracelulární distribuce většina látek zachovává podobné principy chování, modelovou látkou jsou cheláty gadolinia využívané tradičně k zobrazení integrity hematoencefalické bariéry. I když konvenční perfuzní modely zobrazení mozkové tkáň magnetickou rezonancí využívají T2 efektu gadoliniové kontrastní látky a echoplanárních sekvencí, využitím sekvencí gradientního echa s rychlým akvizičním časem, je možné v rozmezí do ustálené distribuce získat sady obrazů, pomocí kterých je možné lépe hodnotit a kvantifikovat některé farmakodynamické parametry důležité pro hodnocení nádorové tkáň. V současnosti je možné využít T1-vážených sekvencí spoiled-gradient-echo VIBE (volume interpolated breath hold examination) s akvizicí 20 až 30 sérií v prvních minutách od aktuálního okamžiku intravenózní aplikace kontrastní látky s kontinuálním navázáním jednotlivých akvizic za sebou, nebo s využitím překrývajících se datových akvizic TWIST, TWIST-VIBE ap. Standardizovaná aplikace kontrastní látky pomocí automatického injektoru je zásadní pro následnou analýzu zobrazení. Aplikována je gadoliniová kontrastní látka v dávce 0,1 mmol/kg hmotnosti průtokem 1,5–2 ml/sec a proplachem 50 ml fyziologického roztoku. Výhodná může být kontrastní látka s vyšší koncentrací (1 molární gadobutrol) nebo vyšší relaxivitou (gadobenat dimeglumin), aby docházelo k výraznějším změnám signální intenzity v čase se strmější bolusovou křivkou.

Záznam časového vývoje signálních charakteristik tkáň po podání bolusu extracelulární kontrastní látky je metodou, která i při makroskopickém rozlišení zobrazení přináší nepřímo informace o mikrostruktuře tkáň a některých funkčních vlastnostech. Požadavky na toto vyšetření jsou kromě dostatečného prostorového rozlišení a tkáňového kontrastu také časové rozlišení. V současnosti používané T1-vážené gradientní sekvence poskytují časové rozlišení mezi 4–6 sekundami.



▲ Obr. 1A



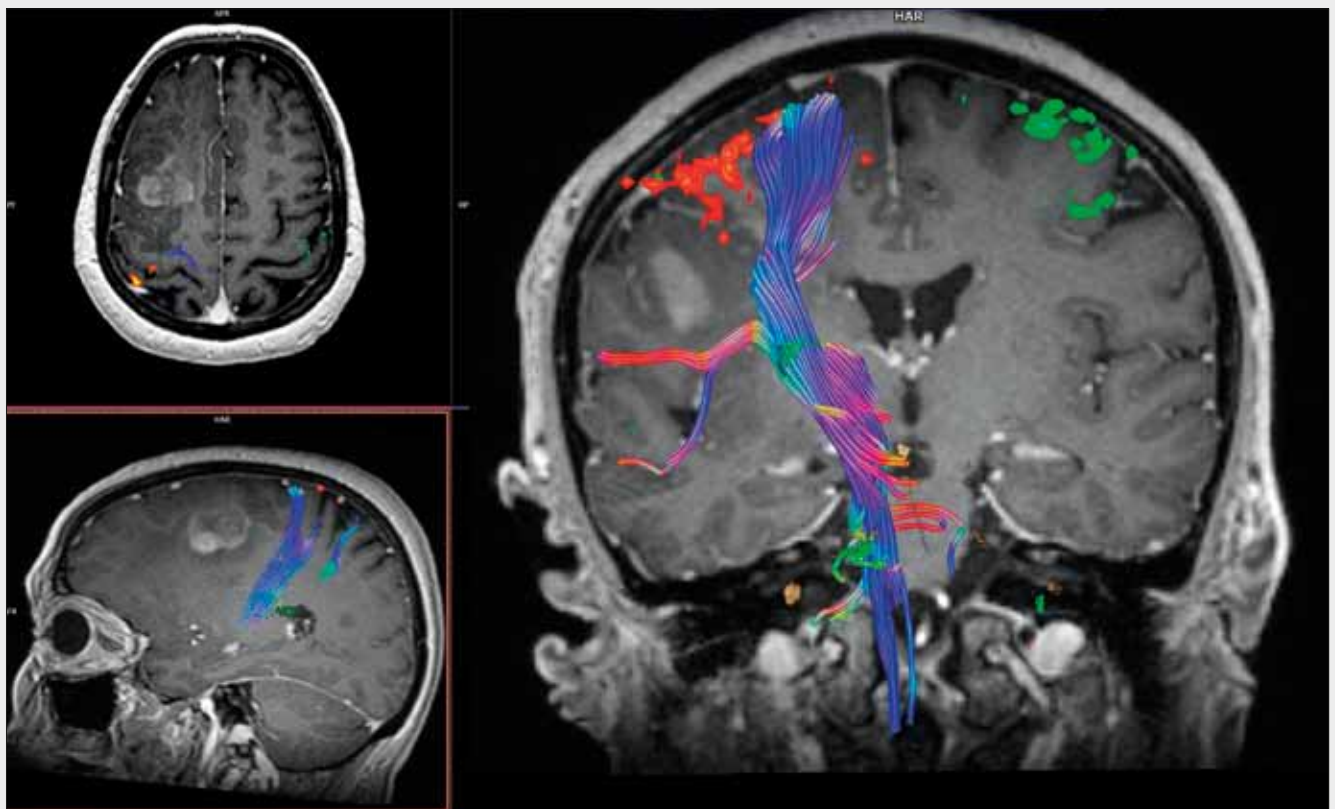
◀ Obr. 1B

Obr. 1. ¹⁸F-FDG-PET/MR, anaplastický astrocytom pravého temporálního laloku: A – vlevo v sloupci fúze, uprostřed TIRM T2 FLAIR nahoře, MDDWI – mapa frakční anizotropie, vpravo ve sloupci TSE T2 nahoře, MDDWI – mapa aparentního difuzního koeficientu; B – farmakokinetická analýza ukazující porušení hematoencefalické bariéry; C – kombinace postkontrastní sekvence MPRAGE T1 s mapami BOLD-fMRI motorické aktivity ruky a také se superprojekcí kortikospinálního traktu

Fig. 1. ¹⁸F-FDG-PET/MRI, anaplastic astrocytoma of the right temporal lobe: A – left column fusions, middle column – TIRM T2 FLAIR and MDDWI – map of fractional anisotropy, right column TSE T2 and MDDWI – map of apparent diffusion coefficient; B – pharmacokinetic analysis showing the disruption of blood-brain barrier; C – combination of the enhanced MPRAGE T1 with BOLD-fMRI maps of hand motor activity with the superprojection of the corticospinal tract

Přesuny cirkulujících tekutin v tkáni závisí na řadě vzájemně provázaných dějů (1, 2). Primárně je to přísun krve do tkáně, tedy přítok tepenným řečištěm a průtok kapilárami, dalším důležitým parametrem je výměna tekutiny mezi intravaskulárním extracelulárním a extravaskulárním extracelulárním prostorem (tj. mezi krevní plazmou a tkáňovým

mokem) závisící na permeabilitě cévní stěny, objemu extravaskulárního extracelulárního prostoru a jeho mikrostruktury (stroma). Základním a nejjednodušším vyjádřením dynamického děje je vizualizace průběhu křivky syčení, buď jako relativní hodnoty, nebo s využitím matematických modelů ve formě kalkulované koncentrace podané kontrastní látky



▲ Obr. 1C

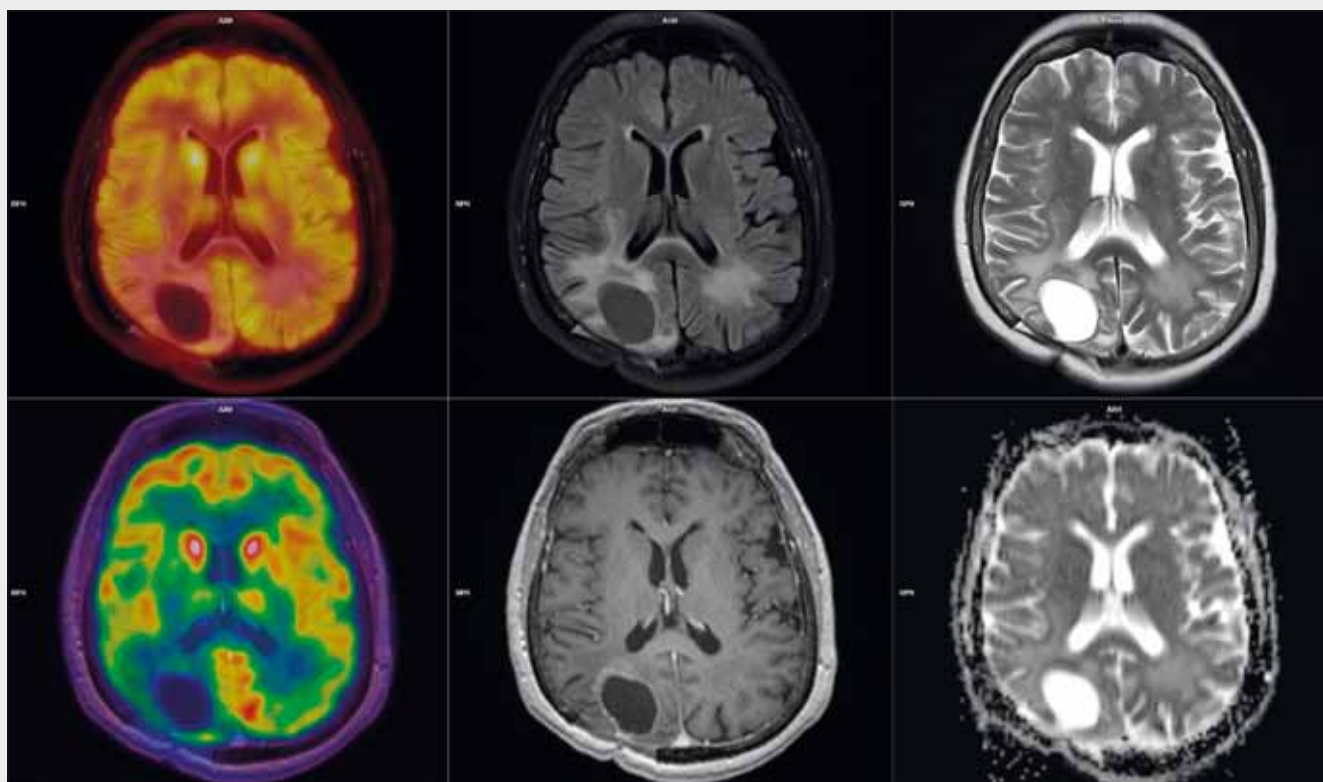
(nutným předpokladem je specifikace kontrastní látky, zvláště s ohledem na velikost molekuly). Strmost nárůstu koncentrace kontrastní látky informuje o stavu vaskularizace tkáně, hodí se však pro srovnávací vyšetření před léčbou a po ní.

Kromě hodnocení tvaru křivky je vhodné použít k hodnocení semikvantitativní číselné parametry nebo jejich barevně kódované mapy: integrál plochy pod iniciální částí křivky syčení (initial area under curve – iAUC), čas do dosažení maxima (time to peak – TTP). S aplikací farmakokinetických modelů (nejčastěji Toftsův dvoukompartmentový model) jsou kalkulovány parametry: přenosová rychlostní konstanta z vaskulárního extracelulárního prostoru do extravaskulárního extracelulárního prostoru (transfer constant – K^{trans}), objem extravaskulárního extracelulárního prostoru (extravascular extracellular volume fraction – V_e), přenosová konstanta z extravaskulárního extracelulárního prostoru zpět do vaskulárního extracelulárního prostoru – K_{ep}), případně s využitím druhé generace modelů parametry další. Obecně platí, že maligní, vysoce buněčné tumory vykazují strmý nárůst křivky syčení (tedy i vysokou hodnotu iAUC) následovaný různě rychlým vymýváním kontrastní látky a zvýšenou hodnotu K^{trans} . Méně buněčné tumory s tvorbou stromatu, benigní tkáň a zvláště vazivová tkáň nahrazující tumory při terapii vykazují pozvolna narůstající křivku syčení a menší hodnoty K^{trans} (3). Podle mechanismu účinku protinádorové terapie může být dobrá časná terapeutická odpověď doprovázena obdobně jako u restrikce difuze paradoxním nárůstem K^{trans} vlivem zmenšení extracelulárního prostoru při intracelulárním edému a zvýšenou permeabilitou cév při lokální reakci (radio-

terapie). Velikost směny tekutiny vyjádřená hodnotou K^{trans} vykazuje dle studií pozitivní korelaci s účinkem onkoterapie. Specifickou problematikou je právě hodnocení parametrů perfuze a permeability v mozkové tkáni, kdy je nutné zohlednit neprostupnost neporušené hematoencefalické bariéry pro kontrastní látku, nebo naopak její cílené narušení po chirurgickém výkonu nebo radiačním inzultu při teloradioterapii.

FUNKČNÍ MAGNETICKÁ REZONANCE

Změny signálu v závislosti na vazbu kyslíku na hemoglobin využívají i funkční vyšetření mozku technikou BOLD (blood oxygen level dependent) echoplanárním zobrazením. Funkční magnetická rezonance může být součástí protokolu před chirurgickou resekcí, jako minimalistickou variantu zobrazení lze využít kombinace motorického zobrazení horních končetin (Finger tapping nebo opozice palce), z řečových zkoušek image naming test nebo test verbální fluence). Funkční zobrazení pak může být součástí stereotaktického plánování. Kromě posuzování struktury bílé hmoty je MDDWI využitelné i pro rekonstrukci traktografie, čili trojrozměrné modelování průběhu traktů bílé hmoty. Traktografie je podobně jako funkční MR postupem, který umožňuje stereotaktické plánování neurochirurgického výkonu.



▲ Obr. 2

Obr. 2. ^{18}F -FDG-PET/MR: stav po radikálním odstranění glioblastomu, pooperační změny bez zvýšené metabolické aktivity, která by svědčila pro lokální recidivu

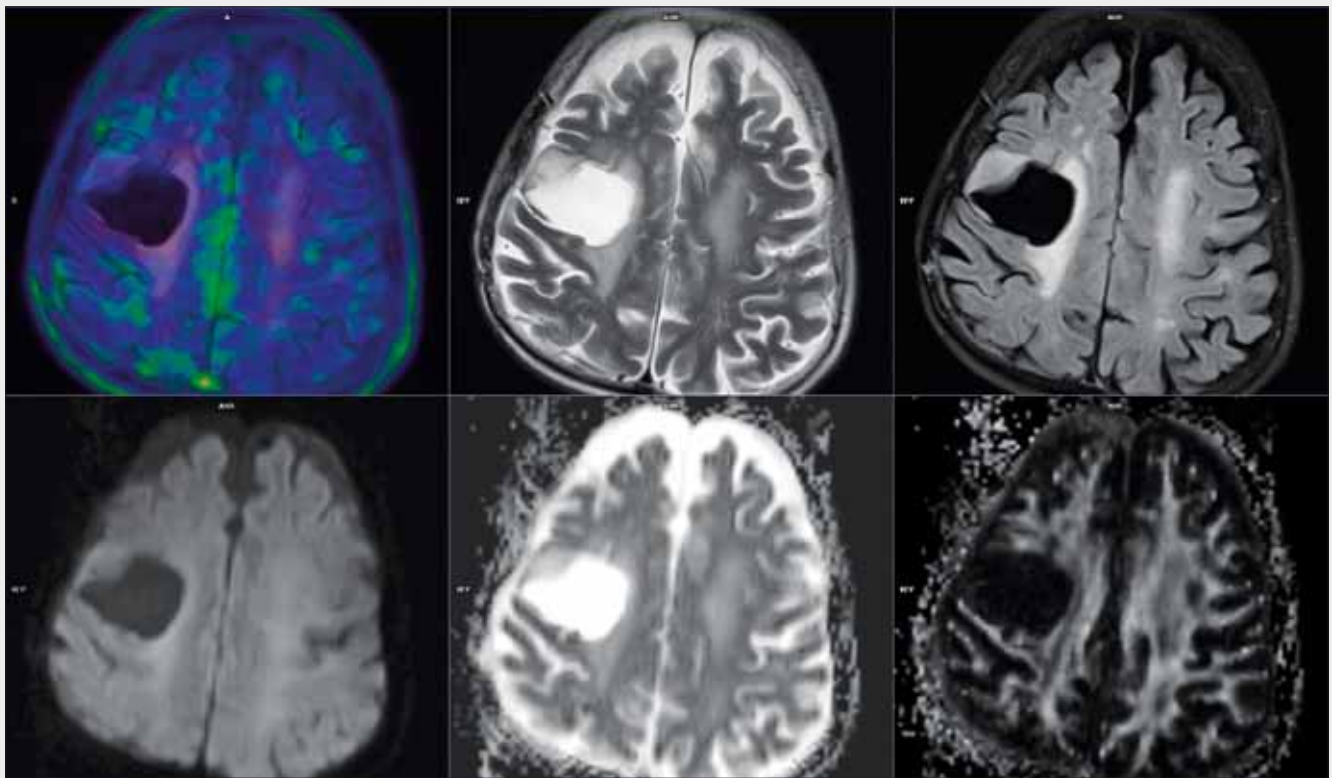
Fig. 2. ^{18}F -FDG-PET/MRI: the absence of the FDG accumulation confirms no recurrent tumorous tissue after the radical resection of glioblastoma

SPEKTROSKOPIE MAGNETICKOU REZONANCÍ

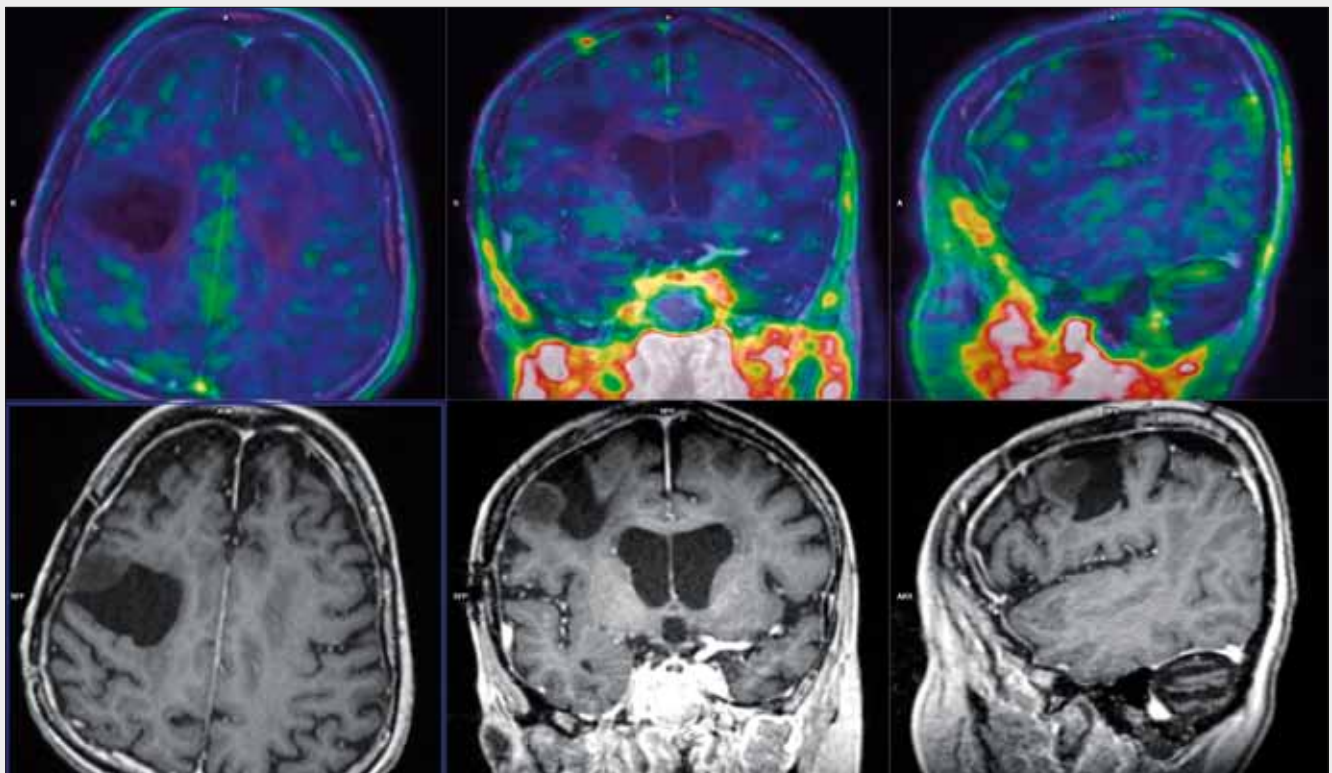
Zobrazení chemického posunu využívané při spektroskopii ve tkáni mozku umožňuje hodnotit zastoupení jednotlivých metabolitů. Spektroskopie pomocí magnetické rezonance zůstává nadále jedinou metodou schopnou sledovat koncentraci některých metabolitů v tkáních *in vivo*, selektivně, neinvazivně a nedestruktivně jako součást multiparametrické MR gliových nádorů (3, 4), často komplementárně s difuzním zobrazením (8). Rutinně se v klinické praxi využívá vodíková spektroskopie, další prvky s lichým nukleonovým číslem ^{13}C , ^{31}P jsou experimentální. Schopnost odlišení více metabolitů ve spektru roste s hodnotou magnetické indukce, neboť velikost magnetické indukce je přímo úměrná šířce frekvenčního pásma, do kterého se naměřené spektrum rozprostře, výhodou je tedy hodnota magnetické indukce 3T u PET/MR. Informace spektrální analýzy mají v diagnostice tumorů obecně komplementární funkci a je nutné je důsledně korelovat s ostatními parametry, neboť většina technik – single voxel spektroskopie, i multivoxel chemical shift imaging trpí omezeným objemem vyšetřitelné tkáně a kvalita analýzy může být velice ovlivněna i lokálními nehomogenitami magnetického pole *in vivo*.

Pro potřeby neuroonkologické problematiky je hlavním sledovaným metabolitem cholin (Cho), na jehož signálu ve spektru na pozici 3,22 ppm (parts per milion) se podílí nejen samotný cholin, ale i směs sloučenin cholinu (fosfocholin, glycerofosfocholin a fosfatidylcholin). Koncentrace sloučenin cholinu ve tkáni je ukazatelem zvýšeného membránového a fosfolipidového metabolismu a také vysoké celularity. Hodnota úhrnné koncentrace cholinu obecně pozitivně koreluje s gradíngem tumorů (buněčnost, proliferace a dediferenciace). U nehomogenních tumorů přináší spektroskopie možnost cílené biopsie. Cholin však není parametr specifický pouze pro tumory a k nárůstu jeho koncentrace dochází nejen v oblastech zvýšené buněčné proliferace, ale i destrukce, proto zvýšený podíl cholinu ve spektru provází i demyelinizaci a onemocnění. V mozku se při hodnocení s výhodou užívá poměr koncentrací cholinu a dalších metabolitů specifických pro danou tkáň. V mozku je to N-acetylaspartát (NAA) na pozici 2,02 ppm, který je neuronovým markerem, a snížení jeho koncentrace odpovídá poškození neuronů.

Dalším sledovatelným metabolitem je laktát (Lac) na pozici 1,33 ppm, který je markerem anaerobní glykolýzy a společně s nízkou hodnotou ADC spolehlivě detekuje mozkovou ischemii. Zvýšení zastoupení cholinu ve spektru indikuje přítomnost anaerobní glykolýzy ve tkáni nádoru, zvýšení podílu laktátu ve spektru ukazuje na přítomnost hypoxické adaptace v nádorové tkáni a nepřímo tak ukazuje na vzrůstající prav-

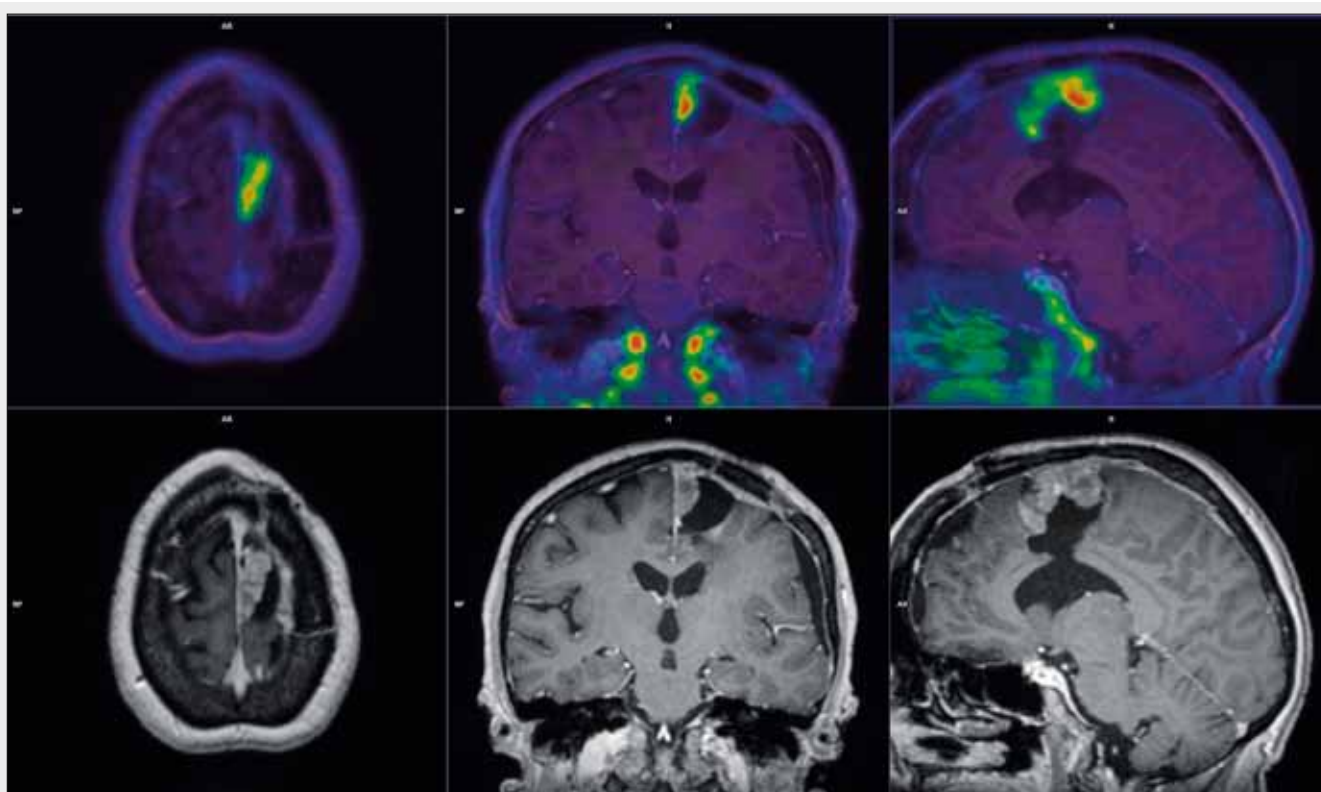


▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B

Obr. 3. ^{18}F -FLT-PET/MR: A, B – multiparametrické zobrazení dobře diferencovaného difuzního astrocytomy, absence akumulace FLT ukazuje na přítomnost zbytku nízkostupňového gliomu
 Fig. 3. ^{18}F -FLT-PET/MRI: A, B – multiparametric imaging the residual well differentiated low-grade astrocytoma after resection without accumulation of FLT



▲ Obr. 4

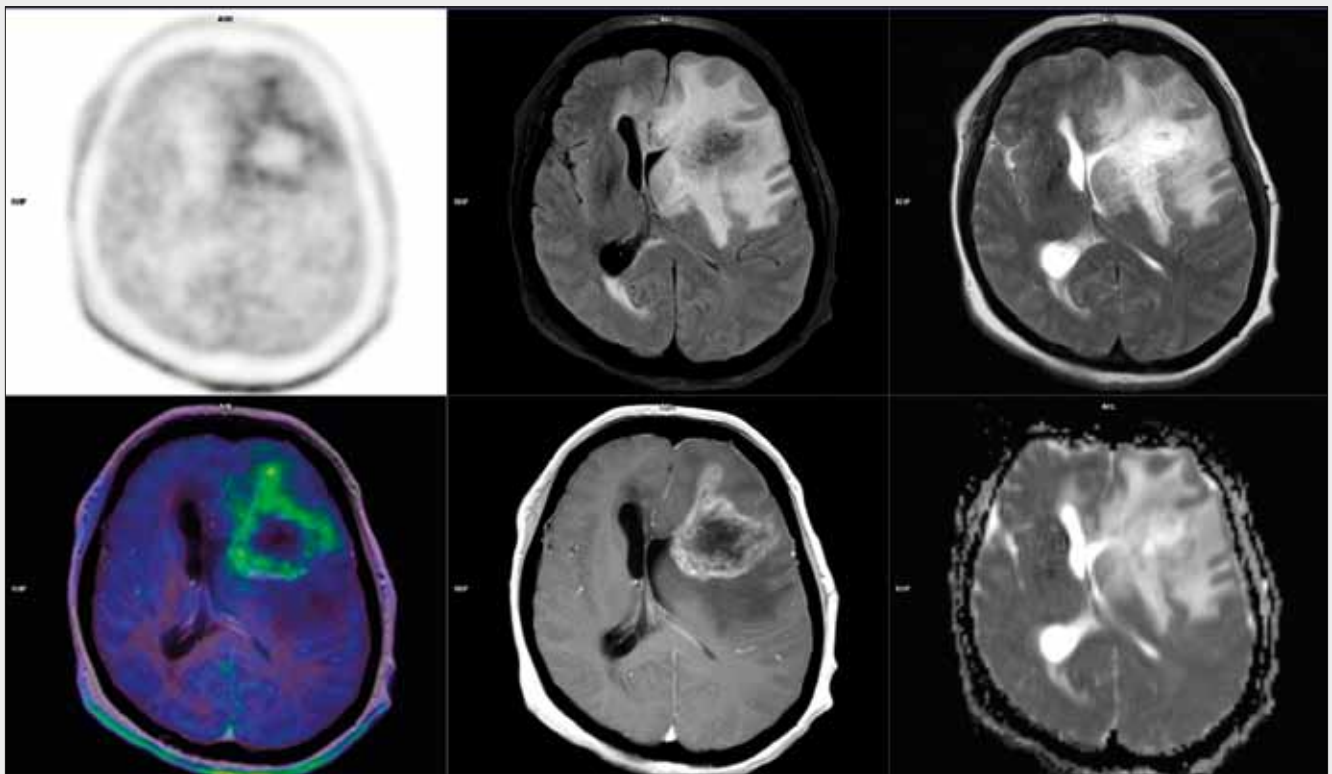
Obr. 4. ^{18}F -FLT-PET/MR: rekurentní vysokostupňový anaplastický astrocytom po resekci s vysokou akumulací FLT, která ukazuje na vysokou proliferační aktivitu ve tkáni

Fig. 4. ^{18}F -FLT-PET/MRI: recurrent anaplastic astrocytoma, the high level of FLT accumulation shows the high level of the proliferation within the tumor

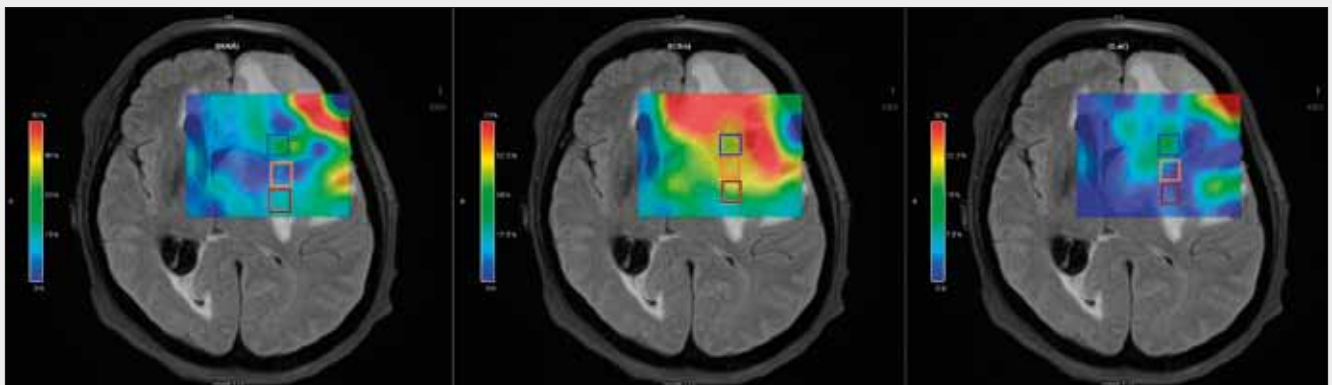
děpodobnost rezistence tkáně k chemoterapii a radioterapii. Zvýšený poměr Lac/Cho společně s nižšími hodnotami perfuzních parametrů zvyšuje senzitivitu i specifitu při odlišení postradiační nekrózy mozku od recurence glioblastomu. Tyto informace mají také aditivní význam v posuzování akumulace radiofarmak ve tkáních po radioterapii. Myo-inositol s pozicí na 3,5 ppm jako prekurzor phosphatidylinositolu – hlavního fosfolipidu, který obsahuje inositol bývá zvýšen je v nízkostupňových gliomech a gliových reakcích, naopak jeho snížení je patrné v glioblastomu kromě změn v podílu laktátu a dalších méně nápadných posunů spektra (4, 5). Spektroskopie magnetickou rezonancí má i další potenciál v detekci klinicky významných mutací v gliových nádorech. Ukazuje se, že pomocí pokročilých sekvenčních technik bude možná i analýza spektroskopie se zaměřením na 2-O-glutarát (2HG) na pozici 2,25 ppm a mohla by pomoci k odlišení důležitých mutací izocitrátdehydrogenázy 1, která katalyzuje oxidativní dekarboxylaci izocitrátu na 2HG u mutovaných buněk gliomů (5). Při integrovaném zobrazení pomocí PET/MR je možné cílit spektroskopické zobrazení buď pomocí morfologického zobrazení magnetickou rezonancí s volbou optimální pozice voxelu nebo voxelů k postkontrastnímu nebo difuznímu zobrazení, ale je možné i provádět spektroskopii i následně po vyhodnocení distribuce radiofarmaka při PET.

POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE S ^{18}F -FLUORODEOXYGLUKÓZOU

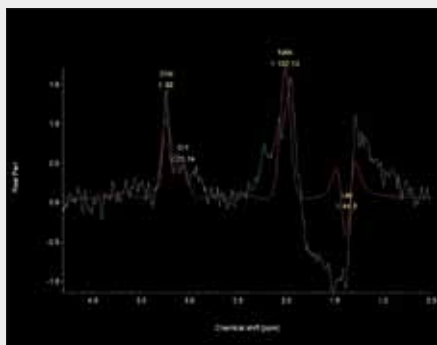
^{18}F -fluorodeoxyglukózou (^{18}F -FDG) je hlavním markerem aerobního energetického metabolismu, oxidativní glykolýzy v zobrazovacích metodách. ^{18}F -FDG látka analogická ke glukóze, zcela dominantnímu substrátu energetického metabolismu mozkové tkáně. Jde také o nejčastěji používané radiofarmakum pro PET. Jde o látku, která ochotně proniká hematoencefalickou bariérou, její distribuce je pak úměrná perfuzi mozkové tkáně a také úrovni oxygenativní glykolýzy. Rovnovážného stavu radiofarmakum dosahuje v mozkové tkáni poměrně časně, dříve než v ostatních tkáních lidského těla, proto lze provádět vyšetření již po akumulaci cca 40 minut od vlastního intravenózního podání. Samotná akumulace ve zdravé šedé hmotě je za normálních okolností vysoká. Jak již bylo uvedeno, výše distribuce je úměrná perfuzi tkáně a úrovni oxidativní glykolýzy, která je v normální mozkové tkáni úměrná neuronální aktivitě. Z těchto důvodů je zásadní, aby bylo vyšetření započato akumulací ^{18}F -FDG v tichu, tak aby bylo možné minimalizovat aktivitu zejména řečových, zrakových a sluchových center. U nádorových onemocnění je tato klidová akumulace stejně důležitá jako u vyšetření kvůli detekci epileptogenního fokusu či z důvodu diagnostiky neurodegenerativních onemocnění. Za normálních okolností je přítomna vysoká úroveň akumu-



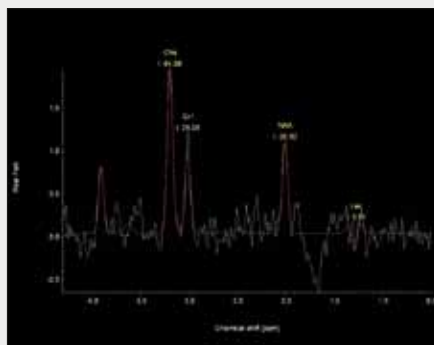
▲ Obr. 5A



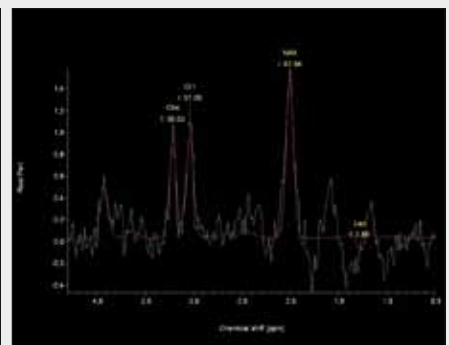
▲ Obr. 5B



▲ Obr. 5C



▲ Obr. 5D



▲ Obr. 5E

Obr. 5. ^{18}F -FET-PET/MR, glioblastom s vysokou úrovní proteosyntézy, akumulace fluoroetylytyrozinu je patrná i zevně od sytící se tkáně, což svědčí pro velký rozsah nádorové invaze: A – multiparametrické zobrazení; B – chemical shift imaging s mapami podílu N-acetylaspartátu (vlevo), cholinu (uprostřed) a laktátu (vlevo); C – spektrum z hypoxické části tumoru s vysokým podílem laktátu; D – spektrum ze sytící se části nádoru s výraznou elevací cholinu; E – normální spektrum z peritumorózní tkáně v zóně edému

Fig. 5. ^{18}F -FET-PET/MRI, glioblastoma with the high-level of proteinosynthesis presented by the accumulation of fluoroethyltyrosine, the accumulation outside of the enhanced tissue shows the presence of tumorous infiltration behind the enhanced parts of the tumor: A – multiparametric imaging; B – chemical shift imaging: parametric maps of N-acetylaspartate (left), choline (middle) and lactate (right); C – spectrum within the hypoxic tumorous tissue with elevated peak of choline; D – spectrum of the tumorous enhancing tissue with elevated choline; E – normal spectrum of metabolites outside the tumor in the zone of edema

lace ^{18}F -FDG v bazálních gangliích, v oblasti mozkové kůry je distribuce víceméně rovnoměrná.

Ke zvýšení akumulace ^{18}F -FDG dochází při zvýšené neuronální aktivitě, která bývá pozorována u nemocných, kdy nebyla provedena příprava za klidových podmínek, ale také u oblastí mozkové kůry, která má vystupňovanou aktivitu, především při iktální činnosti epileptogenních fokusů. K patologicky zvýšené akumulaci FDG nad úroveň šedé hmoty mozkové dochází vzácně u nádorových onemocnění – u dediferencovaných nádorů, z neuroepiteliálních nádorů jsou to anaplastický astrocytom, anaplastický oligodendrogliom, zejména však glioblastoma multiforme (6, 7). Z dalších nádorových onemocnění s utilizací vyšší než na úrovni v šedé hmotě k nim patří primární mozkový lymfom a některé objemnější sekundární mozkové nádory jako melanoblastom. U dediferencovaných nádorů hraje velkou roli v deregulace aerobní glykolýzy, zejména vysoká energetická potřeba překotně se dělících buněk. Dochází ke zvýšené aktivitě glukózových přenašečů a intracelulární aktivity hexokinázy za současné ztráty aktivity 6P-fosfatázy. V buňkách je tak aktivizován jednosměrný tok ^{18}F -FDG a dochází k jejímu zachycení (entrapment) intracelulárně. Pouze u extrémně aktivních glioblastomů dochází k takové extrémní aktivitě tkáně, že je akumulace ve tkáních nádoru vyšší než v okolní šedé hmotě.

Naopak dobře diferencované nádory neuroepiteliální, zejména difuzní astrocytom, vykazují nízkou úroveň glykolýzy – a tedy akumulace ^{18}F -FDG. Důvodem je malá růstová aktivita tkáně, kdy většina tkáně nádoru je tvořena axony bílé hmoty a málo četnými gliovými elementy, mezi kterými je rozptýleno jen relativně malé množství nádorových buněk. Kromě dobře diferencovaných nádorů gliopiteliálních je nízká úroveň glykolýzy pozorovatelná i u meningeálních nádorů a také u mozkové tkáně epileptogenních fokusů v případech interiktálního klidového metabolismu. V době klidové klesá úroveň oxidativní glykolýzy u takové tkáně pod úroveň běžné klidové metabolické úrovně normální šedé hmoty. Také úroveň glykolýzy v reparativních procesech je povětšinou velmi nízká, gliové reakce po operačních výkonech, ale i změny doprovázející postiradiační nekrozu se vyznačují akumulací ^{18}F -FDG na shodné úrovni, jakou má okolní nepostížená bílá hmota, nebo je hladina akumulace jen nepatrně zvýšena (7).

POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE S ^{18}F -FLUOROTHYIMIDINEM

Proliferační aktivita nádorové tkáně je přímo úměrná populaci buněk, které jsou ve fázi přípravy nebo realizace buněčného dělení, překotné buněčné dělení je hlavním mechanizmem růstu nádorové tkáně u gliových nádorů. Charakteristickými pochody při dělení buněk je replikace deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a dále výstavba buněčných membrán.

^{18}F -fluorothymidin (^{18}F -FLT) je látkou, kterou lze monitorovat replikaci DNA *in vivo*. ^{18}F -FLT je látka analogická bázi deoxyribonukleové kyseliny (DNA) thymidinu, typické právě jen pro DNA. Jde o látku, která mapuje metabolický řetězec výstavby DNA v syntetické době buněčného cyklu (S-fázi). Akumulace ^{18}F -FLT v mozkové tkáni závisí na dvou na sobě zčásti nezávislých procesech – buněčné proliferaci a narušené hematoencefalické bariéře. Jelikož thymidinki-

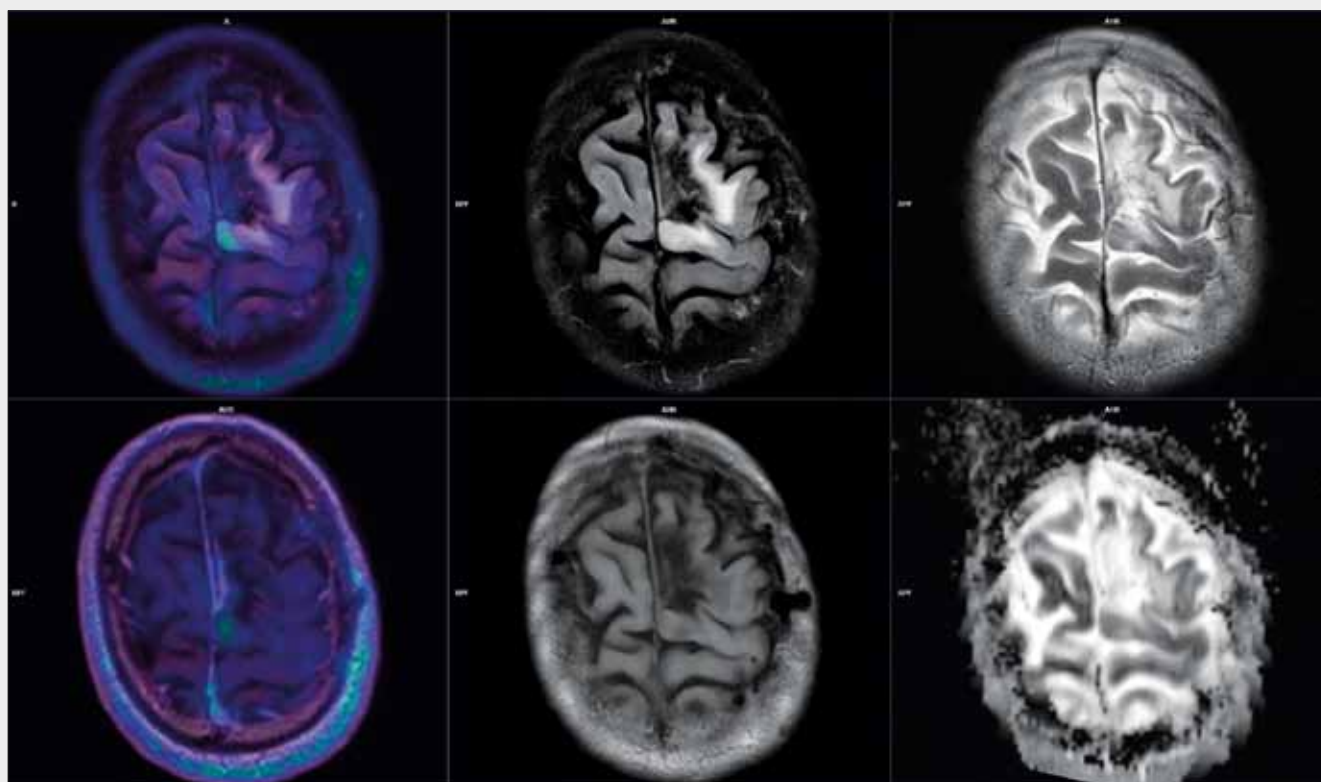
náza a transmembránový transportér thymidinu jsou aktivní v S fázi buněčného cyklu, intrakraniální buněčné struktury jsou za normálních okolností v klidové G_0 fázi a současně je neprostopná hematoencefalická bariéra, ^{18}F -FLT se proto v normální mozkové tkáni nehromadí. Neporušenou hematoencefalickou bariérou neprostopuje však jen nekonjugovaný ^{18}F -FLT, po konjugaci s glukuronidem v játrech do mozkové tkáně vzniká konjugovaný ^{18}F -FLT a ten do mozkové tkáně může pronikat. ^{18}F -FLT je markerem, u něhož byla prokázána velice těsná korelace s proliferační aktivitou stanovenou při histopatologickém vyšetření s proliferačním imunohistochemickým markerem Ki-67 (8).

Při podání ^{18}F -FLT je třeba zkrátit co možná nejvíce dobu mezi intravenózní aplikací radiofarmaka a zahájením akvizice dat pro PET, neboť, aby bylo možné zachytit pronikání nekonjugovaného ^{18}F -FLT narušenou hematoencefalickou bariérou, je nutné dokončit vyšetření do 15–20 minut po intravenózní aplikaci. Po 30–45 minutách ^{18}F -FLT již po konjugaci proniká i neporušenou hematoencefalickou bariérou, pozdní vyšetření však nezvyšuje detekční možnosti tkáně se zvýšenou proliferační aktivitou u primárně diagnostikovaných nádorů mozku (18), ale může ovlivnit akumulaci ^{18}F -FLT v reparativních procesech s gliózou. Akvizice dat je možná po aplikaci ^{18}F -FLT i dynamicky, kdy je možné monitorovat úroveň permeability v mozkové tkáni, respektive v nádorové tkáni (8, 9). Dynamické zobrazení však nepřináší významnější výhodu informace ve srovnání s dynamickým postkontrastním zobrazením magnetickou rezonancí.

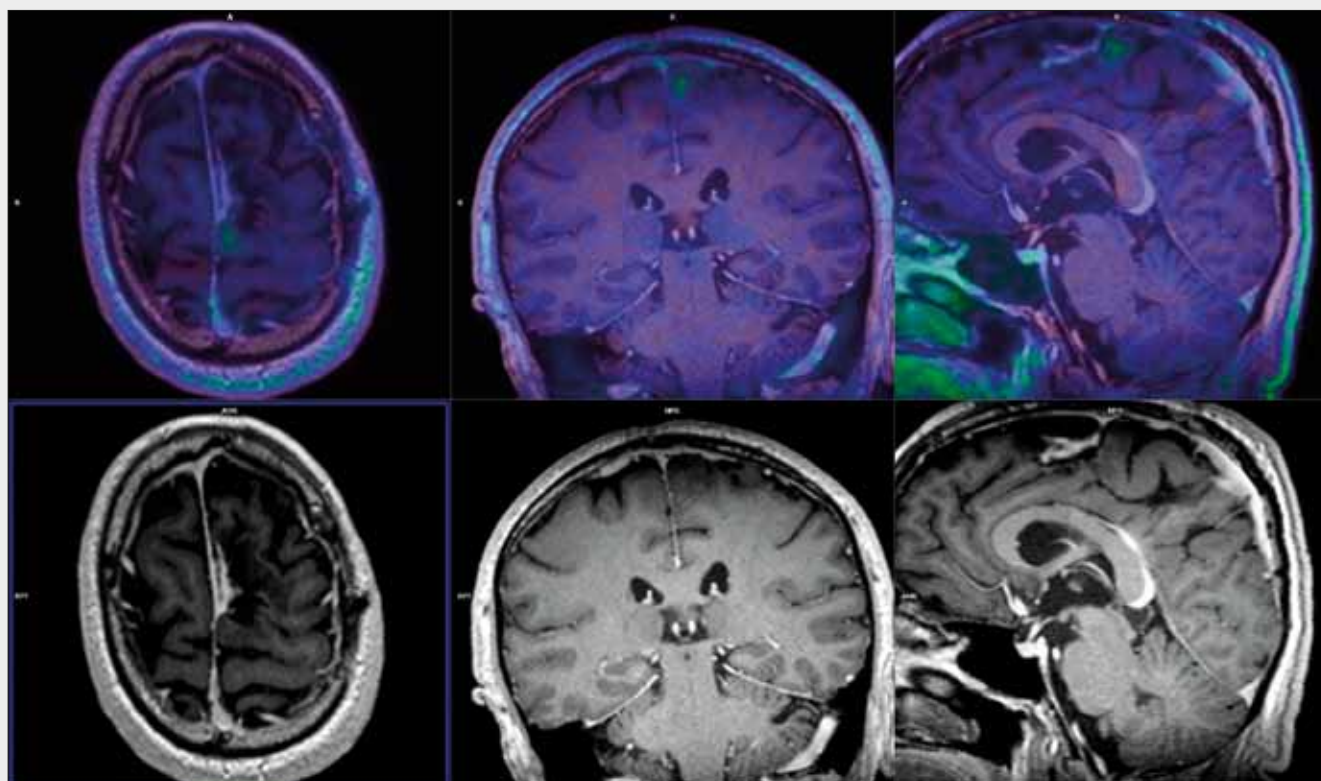
Nejvhodnější indikací je pro zobrazení s ^{18}F -FLT odhalení up-grade v nízkostupňovém neuroepiteliálním nádoru, kdy akumulace ^{18}F -FLT je typická pro časná stadia zvratu. V této indikaci je ^{18}F -FLT vynikající pomůckou pro volbu místa pro odběr bioptického vzorku, a tedy jde o zásadní přínos ve správném stanovení skutečného gradingu gliomů. Nevýhodou ^{18}F -FLT je jeho závislost na porušení hematoencefalické bariéry, pokud tato není narušena, akumulace FLT může být nízká i u nádorů s incidentním vývojem upgrade v nízkostupňových tumorech. Naopak u výrazných gliových reakcí u pozdních forem gliové reakce na radiační insult může být akumulace FLT přítomna, i pokud jde jen o gliomatózní gliovou reparativní reakci na radionekrozu. Naproti tomu s opatrností je třeba hodnotit účinek antiangiogenetické terapie u vysokostupňových gliomů s podáním bevacizumabu, může při ní dojít k úpravě permeability k normálnímu stavu a vymizení porušené funkce hematoencefalické bariéry (9).

POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE S ^{18}F -FLUOROCHOLINEM

^{18}F -fluorocholin (^{18}F -FCH) je markerem především lipidového metabolismu, v diagnostice nádorových onemocnění je využíván jako marker výstavby bifosfolipidových buněčných membrán. V PET/MR význam ^{18}F -FCH jako radiofarmaka klesá, neboť poskytuje komplementární informaci jako analýza přítomnosti cholinu ve spektru při MRS. U mozkových gliových nádorů lze uvést výhodu ^{18}F -FCH, kdy jako lipofilní látka proniká hematoencefalickou bariérou a akumuluje se v nádorové tkáni v závislosti na rychlosti tvorby buněčných membrán (7). ^{18}F -FCH je zčásti ekvivalentním markerem bu-



▲ Obr. 6A



▲ Obr. 6B

Obr. 6. ^{18}F -FET-PET/MR: A, B – multiparametrické zobrazení drobného rezidia oligodendrogliomu ponechaného po resekci, reziduum následně odstraněno další resekci

Fig. 6. ^{18}F -FET-PET/MRI: A, B – multiparametric imaging of the residual oligodendroglioma left after surgery, the residuum is accumulating the fluoroethyltyrosine, in the next step, the residuum was successfully resected

něčné proliferace, i když ukazuje na výstavbu všech buněčných membrán, nikoliv jen buněčné stěny. Cholinu lze využít i pro zobrazení nízkostupňové složky intrakraniálních nádorů, kdy zvýšení akumulace FCH ve tkáni nízkostupňového gliomu koreluje s mikrovaskulární denzitou v nádoru, kdy není nutnou podmínkou porušení hematoencefalické bariéry.

POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE S ¹⁸F-FLUORETYLTYROZINEM A ¹⁸F-FLUORDIHYDROXYFENYLALANINEM

Proteosyntéza je u mozkových nádorů deregulovaná. Ve srovnání s normální mozkovou tkání dochází ke zvýšené expresi genu pro transportér velkých aminokyselin například LAT1. Zvýšení proteosyntézy je úměrné zvýšení proliferativní aktivity je tedy markerem také akcelerovaného buněčného růstu. V diagnostice nádorových onemocnění je využíváno při PET zejména tři radiofarmak: analog fenylalaninu, thyrozinu a methioninu: ¹⁸F-fluoroethylthyrozin (¹⁸F-FET), ¹⁸F-fluorodihydroxyfenylalanin (¹⁸F-FDOPA), ¹¹C-methionin (¹¹C-MET). Optimálním radiofarmakem se v současnosti zdá především ¹⁸F-FET, který má na rozdíl od ¹⁸F-FDOPA nízkou afinitu k dopaminergnímu systému a na rozdíl od ¹¹C-MET jde o látku, kterou lze využít i v centrech mimo možnost produkce radiofarmak cyklotronem v místě jejich použití. Výhodami FET je významná korelace míry akumulace ¹⁸F-FET s buněčnou hustotou, s proliferativní aktivitou i s mikrovaskulární denzitou (10). Významným faktorem obhajujícím použití ¹⁸F-FET v diagnostice mozkových nádorů je také fakt, že pokud je použité zobrazení pomocí ¹⁸F-FET při navigaci kompletní resekce nádorové tkáně, významně se zvyšuje celkové přežití nemocných (10). Podobně dochází i ke zvýšení přesnosti cíleného ozáření při teleradioterapii, pokud dochází plánování radiotherapie pomocí ¹⁸F-FET-PET. Významnou otázkou je odlišení nízkostupňové a vysokostupňové složky gliových nádorů, kdy je podstatným rozdílem odlišná kinetika nízkostupňového tumoru a vysokostupňového. Nízkostupňová složka má typicky logaritmický tvar křivky vývoje akumulace v čase, zatímco vysokostupňová má tvar charakteristický pro hypervascularizované tumory s vrcholem úrovně akumulace brzy po aplikaci radiofarmaka s postupným snižováním akumulace daným wash-out fenoménem. Tento wash-out je analogický vymývání kontrastní látky, nebo jiných látek s primární extracelulární distribucí. Monitorování vývoje akumulace ¹⁸F-FET v tkáni je možné pomocí dynamického zobrazení po dobu 40 minut se začátkem v čase aplikace radiofarmaka, nebo využít dvoufázového zobrazení s časnou akvizicí mezi 5. a 15. minutou od času aplikace ¹⁸F-FET a pozdní akvizicí mezi 25. a 40. minutou (11–14). Zobrazení celkového objemu nádorové tkáně u mozkových gliových nádorů lze využít markerů proteosyntézy jako látky, která dovoluje zobrazit i low-grade složku nádorů mozku, nebo ji lze využít i k detekci high-grade složky jak u primárních nádorů, tak u rekurentních nádorů po komplexní terapii a dokonce i u nádorů s heterogenní strukturou se složkami high-grade i low-grade. U vysokostupňových nádorů lze pozorovat zvýšenou akumulaci ¹⁸F-FET i za hranicemi tkáně nasycené gadoliniovou kontrastní látkou, a zob-

razit tak přímo známý jev – přítomnost nádorových buněk glioblastomu daleko za makroskopickou hranicí nádorů (15).

Podobným mechanismem jako u ¹⁸F-FET se zobrazují také gliové nádory mozku pomocí ¹⁸F-FDOPA i ¹¹C-MET (16–20). U metioninu je velice podobný mechanismus metabolismu jako u ¹⁸F-FET, u ¹⁸F-FDOPA se pomocí dihydroxyfenylalanin-karboxylázy se mění FDOPA na dopamin, nebo pomocí katechol-O-metyl transferázy na 3-O-metyl-6-fluoro-L-dihydroxyfenylalanin (3-OMFD). Problémem v zobrazení gliových nádorů pomocí ¹⁸F-FDOPA, zejména vysokostupňových je vysoká úroveň akumulace v dopaminergním systému mozku – bazálních gangliích, ale i putaminu nebo substantia nigra, naproti tomu v oblastech kortikálních a subkortikálních superpozice aktivity s normální tkání není přítomná. Zvýšení obratu ¹⁸F-FDOPA i ¹¹C-MET ve tkáni je pak rovněž markerem zvýšené úrovně proteosyntézy, protože hlavním článkem metabolického řetězce u mozkových nádorů je vždy zvýšený transport aminokyselin, shodně mohou být jejich zvýšené obraty prognostickým znamením nebo vodítkem k odhalení lokální rekurence, nebo persistence viabilní populace nádorových buněk.

DISKUSE

S podstatnou otázkou – jaká je optimální indikace PET/MR u nádorů mozku – souvisí také otázka, jaké použít radiofarmakum. Kromě specifických vlastností jednotlivých radiofarmak – unikátní použití ¹⁸F-FLT jako dvojitého markeru – porušené hematoencefalické bariéry a také zvýšené proliferace – je řada vlastností velice komplementární. ¹⁸F-FDG na jednu stranu významně v PET zobrazení diskvalifikuje vysoké metabolické pozadí mozkové tkáně, na druhou stranu při kombinaci přesné fúze s magnetickou rezonancí je možné korelovat polohu normální tkáně s tkání patologickou. Vzhledem k tomu, že ¹⁸F-FDG vykazuje velice podobnou specifitu a senzitivitu v odlišení low-grade a high-grade gliových tumorů, jako je tomu u ostatních radiofarmak, je její velikou předností její vysoká dostupnost a relativně nízká cena ve srovnání s ostatními radiofarmaky. Podstatným přínosem ¹⁸F-FDG je vysoká specifita v odlišení přítomnosti high-grade, proto je možné velice účinně používat ¹⁸F-FDG při odlišení postiradiační nekrózy od lokální rekurence high-grade tumoru. Paradoxně u některých radiofarmak s vysokou spolehlivostí u nově diagnostikovaných nádorů (jako je tomu ¹⁸F-FLT, ale i ¹⁸F-FET či ¹⁸F-FDOPA) mohou nastat problémy s odlišením pomalé kinetiky v oblastech reaktivní gliózy, jsou-li použity pro zobrazení dlouhé doby akumulace. Proto u rekurentních high-grade nádorů je vhodné využít časného zobrazení, v případě ¹⁸F-FET a ¹⁸F-FDOPA v kombinaci s pozdním) a korelovat distribuci radiofarmaka s přítomností restrikce difuze na mapách ADC, případně cílit dle akumulace radiofarmaka spektroskopii. Indikace ¹⁸F-FLT se zdá optimální u průkazu high-grade nádorové tkáně. Vysoká akumulace ¹⁸F-FLT je asociovaná velice těsně s úrovní pozitivivity Ki-67, tedy imunochemického markeru proliferativní aktivity. S vysokou výhodou je možné ¹⁸F-FLT-PET/MR použít v případech, kde jde o to prokázat přítomnost high-grade složku u onemocnění podezřelého z up-grade tumoru, nebo v případech, kdy je uvažováno o stereotaktické biopsii nádorové tkáně. Využití ¹⁸F-FLT-PET/MR k navigaci biopsie snižuje pravděpodobnost nesprávného stanovení diagnózy nízkostupňové-

ho gliomu odebráním vzorku z low-grade složky. Vzhledem k relativně dlouhé době akvizice dat pro PET/MR jen vzácně může stát za falešně pozitivními nálezy konkordantní zvýšení akumulace FLT u nízkostupňových nádorů s narušenou hematoencefalickou bariérou, například u některých ependymomů. Akumulace ^{18}F -FLT může v těchto případech být postupný pasivní nárůst koncentrace ^{18}F -FLT ve tkáni bez aktivní akumulace v proliferujících buňkách. Z podobného důvodu může být problematičtější stanovení přítomnosti perzistující nádorové tkáně u nemocných po resekční nebo teleradioterapeutické léčbě high-grade nádorů. Zde vystupňovaná gliová reakce a také odlišná kinetika ^{18}F -FLT i analogů aminokyselin při nepřítomnosti hematoencefalické bariéry může stát za falešně pozitivními nálezy akumulace radiofarmaka v radiační nekróze nebo gliomatózní reakci. V současnosti se dle frekvence literárních odkazů jeví jako velice perspektivní u gliových nádorů skupina látek odvozených od aminokyselin. Použití ^{18}F -FET, ^{18}F -FDOPA může být podobné. U primární detekce gliových tumorů ve srovnání s použitím ^{18}F -FDG a ^{18}F -FLT je možné pomocí analog aminokyselin zobrazit celé nádory včetně low-grade složky, v tomto případě se uplatňují především akumulace radiofarmak v délce minimálně 20 minut. Tato technika dovoluje navigovat resekci i nízkostupňových nádorů podle volumetrie a také detekovat zbytkovou tkáň low-grade gliomu po provedené resekci. Při resekci high-grade tkáně včetně rekurentních nádorů lze využít podání acidum aminolevulinicum hydrochloridum (Gliolan). Pro vysokou míru shody se jeví jako efektivní zobrazení jak pomocí ^{18}F -FLT, tak pomocí analog aminokyselin. Rozsah tkáně s fluorescencí dobře koreluje s oblastí s vysokou akumulací radiofarmaka.

U zobrazení neuroepiteliálních mozkových nádorů jsou podstatnými informacemi o skutečném rozsahu nádorové infiltrace v mozkové tkáni, o stupni diferencovanosti nádorového onemocnění, o vztahu nádorové tkáně k funkčně významným strukturám mozku a v neposlední řadě také odhadnutí prognózy onemocnění. V případech, kdy jde o již nemocného po léčbě nádorového onemocnění mozku, jsou důležitými informace o perzistenci viabilní nádorové tkáně, o známkách rekurence onemocnění a informace o přítomnosti nenádorových reparativních změn a/nebo postiradiační nekrózy.

Výhody kombinace PET zobrazení s multiparametrickým zobrazením MR jsou především v kompletnosti informace farmakodynamické analýzy, která nahradí zcela dynamické zobrazení pomocí PET, dovoluje odlišit změny perfuze ve tkáních s narušením permeability, je možné hodnotit i změny velikosti extracelulárního objemu a to v kombinaci perfuzní kompartmentové analýzy a posouzením difuzního zobrazení. Hodnocení podílu cholinu a laktátu ve spektru je doplňující informací při odlišování postiradiační nekrózy a rekurentního high-grade gliomu. Charakter růstu nádorové tkáně expanzivním nebo infiltrativním způsobem je možné posoudit pomocí hodnocení frakční anizotropie. Při plánování resekčních výkonů se uplatňuje spojené zobrazení funkčních center, rekonstrukce průběhu traktů bílé hmoty a zobrazení objemu tkáně nádoru akumulujícího radiofarmakum.

ZÁVĚR

Kombinace morfoloického zobrazení mozku se zobrazeními mikrostrukturálními a funkčními podává komplexní přehled o jednotlivých vlastnostech tkání. Zatímco difuzní zobrazení informuje o celularitě tkání, spektroskopické zobrazení umožňuje hodnotit kromě přítomnosti urychlené výstavby nebo degradace buněčných membrán také o integritě neuronů a také o případné anaerobní glykolýze při hypoxii tumoru, metabolická zobrazení pomocí PET dovolují hodnotit významné metabolické pochody, určující jednak celkový rozsah tumoru (^{18}F -FET, ^{18}F -FDOPA, ^{18}F -FCH), nebo stupeň diferencovanosti (^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT, ^{18}F -FDOPA i ^{18}F -FET). Multiparametrická analýza charakteristik tkání a od nich odvození fenotypu nádorové tkáně je přirozenou výhodou PET/MR, nevýhodami je vyšší cena zobrazení a omezená dostupnost ve všech centrech s neuroonkologickou operativou. PET/MR u nádorových onemocnění mozku je jednou z nejperspektivnějších indikací již od prvních pokusů s integrovanými systémy pro zobrazení PET/MR, společně s hybridními zobrazeními u neurodegenerativních onemocnění představují nový směr vývoje neuroradiologie na cestě komplexního zobrazení na molekulární úrovni.

LITERATURA

1. Wang S, Kim S, Chawla S, et al. Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(3): 507–514.
2. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(1): 91–101.
3. Yao NW, Chang C, Lin HT, Yen CT, Chen JY. Functional assessment of glioma pathogenesis by in vivo multiparametric magnetic resonance imaging and in vitro analyses. *Sci Rep* 2016; 20(6): 26050. doi:10.1038/srep26050. PubMed PMID: 27198662
4. Gadda D, Mazzone LN, Pasquini L, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients and mr spectroscopy findings in high-grade gliomas. *J Neuroimaging* 2016; doi: 10.1111/jon.12350. PubMed PMID: 27079293.
5. Nagashima H, Tanaka K, Sasayama T, et al. Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma. *Neuro Oncol* 2016; 18(11): 1559–1568.
6. Dankbaar JW, Snijders TJ, Robe PA, Seute T, et al. The use of (18)F-FDG PET to differentiate progressive disease from treatment induced necrosis in high grade glioma. *J Neurooncol* 2015; 125(1): 167–175.
7. Lam WW, Ng DC, Wong WY, Ong SC, Yu SW, See SJ. Promising role of [18F] fluorocholine PET/CT vs [18F] fluorodeoxyglucose PET/CT in primary brain tumors-early experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 13(2): 156–161.

8. **Ferdová E, Ferda J, Baxa J, Tupý R, Mraček J, Topolčan O, Hes O.** Assessment of grading in newly-diagnosed glioma using 18F-fluorothymidine PET/CT. *Anticancer Res* 2015; 35(2): 955–959.
9. **Collet S, Valable S, Constans JM et al.** [(18F)-fluoro-L-thymidine PET and advanced MRI for preoperative grading of gliomas. *Neuroimage Clin* 2015; 29: 448–454.
10. **Nowosielski M, DiFranco MD, Putzer D, et al.** An intra-individual comparison of MRI, [18F]-FET and [18F]-FLT PET in patients with high-grade gliomas. *PLoS One* 2014; 9(4): e95830. doi:10.1371/journal.pone.0095830. PubMed PMID: 24759867
11. **Jena A, Taneja S, Gambhir A, Mishra AK, D'souza MM, Verma SM, Hazari PP, Negi P, Jhadav GK, Sogani SK.** Glioma recurrence versus radiation necrosis: single-session multiparametric approach using simultaneous O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET/MRI. *Clin Nucl Med* 2016; 41(5): e228–222.
12. **Unterrainer M, Schweisthal F, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Fendler WP, Schüller U, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL.** Serial 18F-FET PET imaging of primarily 18F-FET-negative glioma: Does it make sense? *J Nucl Med* 2016; 57(8): 1177–1182. doi:10.2967/jnumed.115.171033. PubMed PMID: 27033893.
13. **Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Mille E, Todica A, Brendel M, Tonn JC, Bartenstein P, la Fougère C.** Early static (18) F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(6): 1105–1114.
14. **Bette S, Peschke P, Kaesmacher J, Delbridge C, Pyka T, Schmidt-Graf F, Zimmer C, Meyer B, Ringel F, Gempt J.** Static FET-PET and MR imaging in anaplastic gliomas (WHO III). *World Neurosurg* 2016; 91: 524–531.e1. doi:10.1016/j.wneu.2016.02.094. PubMed PMID: 26947726
15. **Moller S, Law I, Munck Af Rosenschold P, Costa J, Poulsen HS, Engelholm SA, Engelholm S.** Prognostic value of (18) F-FET PET imaging in re-irradiation of high-grade glioma: Results of a phase I clinical trial. *Radiother Oncol* 2016; 121(1): 132–137.
16. **Cicuendez M, Lorenzo-Bosquet C, Cuberas-Borrós G, Martinez-Ricarte F, Cordero E, Martinez-Saez E, Castell-Conesa J, Sahuquillo J.** Role of [(11) C] methionine positron emission tomography in the diagnosis and prediction of survival in brain tumours. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 139: 328–333.
17. **Bell C, Dowson N, Puttick S, Gal Y, Thomas P, Fay M, Smith J, Rose S.** Increasing feasibility and utility of (18) F-FDOPA PET for the management of glioma. *Nucl Med Biol* 2015; 42(10): 788–795.
18. **Villani V, Carapella CM, Chiaravalloti A, Terrenato I, Piludu F, Vidiri A, Schilacci O, Floris R, Marzi S, Fabi A, Pace A.** The role of PET [18F]FDOPA in evaluating low-grade glioma. *Anticancer Res* 2015; 35(9): 5117–5122.
19. **Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Gupta DK, Khangembam BC, Ballal S, Kumar R, Kumar R, Bal C.** Can (18)F-FDOPA PET/CT predict survival in patients with suspected recurrent glioma? A prospective study. *Eur J Radiol* 2014; 83(1): 219–225.
20. **Karavaeva E, Harris RJ, Leu K, Sha-bikhani M, Yong WH, Pope WB, Lai A, Nghiemphu PL, Liao LM, Chen W, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM.** Relationship between [18F]FDOPA PET uptake, apparent diffusion coefficient (ADC), and proliferation rate in recurrent malignant gliomas. *Mol Imaging Biol* 2015; 17(3): 434–442.