

přehledový článek

Zobrazení hustoty somatostatinových receptorů a fyziologická variabilita rozložení ⁶⁸Ga-edotreotidu ve tkáních – význam pro hodnocení nálezů

Imaging of somatostatin receptor density and physiological variability of ⁶⁸Ga-edotreotide distribution in tissues – significance for evaluation of findings

Marika Looseová, Martina Odvody, Eva Ferdová, Táňa Baráková, Jan Pernický, Jiří Ferda

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

Hlavní stanovisko práce

Zobrazení tkání pomocí somatostatinového analoga ⁶⁸Ga-edotreotidu umožňuje identifikovat nádorovou tkáň, která je vybavená receptorovými subtypy 2 a 5. Znalosti distribuce radiofarmaka v nenádorové tkáni umožňují při hodnocení odlišit variantní obrazy.

SOUHRN

Looseová M, Odvody M, Ferdová E, Baráková T, Pernický J, Ferda J. Zobrazení hustoty somatostatinových receptorů a fyziologická variabilita rozložení ⁶⁸Ga-edotreotidu ve tkáních – význam pro hodnocení nálezů

V souhrnném článku jsou diskutovány subtypy jednotlivých somatostatinových receptorů, funkce a struktura somatostatinu a jeho účinek na receptory. V článku se popsán způsob přípravy radiofarmaka ⁶⁸Ga-edotreotidu, jeho distribuce a zejména vazba na tkáň, které jsou fyziologicky vybaveny somatostatinovými receptory.

Klíčová slova: somatostatin, ⁶⁸Ga-edotreotid, DOTATOC, pozitronová emisní tomografie.

Major statement

Imaging using somatostatin analogue ⁶⁸Ga-edotreotide makes possible to identify tumorous tissues equipped with somatostatin receptors subtypes 2 and 5. The normal distribution of the radiopharmaceuticals is needed to explain the image variability.

SUMMARY

Looseová M, Odvody M, Ferdová E, Baráková T, Pernický J, Ferda J. Imaging of somatostatin receptor density and physiological variability of ⁶⁸Ga-edotreotide distribution in tissues – significance for evaluation of findings

This review article discusses the subtypes of individual somatostatin receptors, the function and structure of somatostatin, and its effect on receptors. The article describes the method of preparation of the radiopharmaceutical ⁶⁸Ga-edotreotide, its distribution, and in particular its binding to tissues that are physiologically equipped with somatostatin receptors.

Key words: somatostatin, ⁶⁸Ga-edotreotide, DOTATOC, positron emission tomography.

Přijato: 15. 2. 2026

Korespondenční adresa:

PharmDr. Marika Looseová
Klinika zobrazovacích metod LF UK A FN
alej Svobody 80, 323 00 Plzeň
e-mail: looseovam@fnplzen.cz

Podpořeno projektem MZ ČR Konceptní rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a projektem COOPERATIO, basic sciences Univerzity Karlovy.

Konflikt zájmů: žádný.

SOMATOSTATIN A JEHO FUNKCE

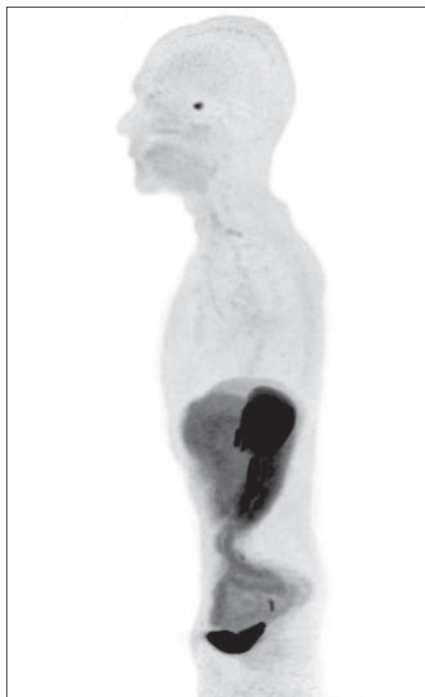
Somatostatin je peptid se silným inhibičním hormonálním účinkem, produkuje ho buňky v centrální nervové soustavě buňky hypothalamu, dále v neuroendokrinních buňkách gastrointestinálního

traktu a z něj odvozených tkání – v pankreatu, ale i tracheobronchiálního stromu a částech urogenitálního traktu. Hlavní účinek je inhibiční jak endokrinní, tak ale i exokrinní sekrece žláz. Uvolňování somatostatinu je vyvoláno zvýšením plazmatické koncentrace především glukózy a aminokyselin. Mezi

1a



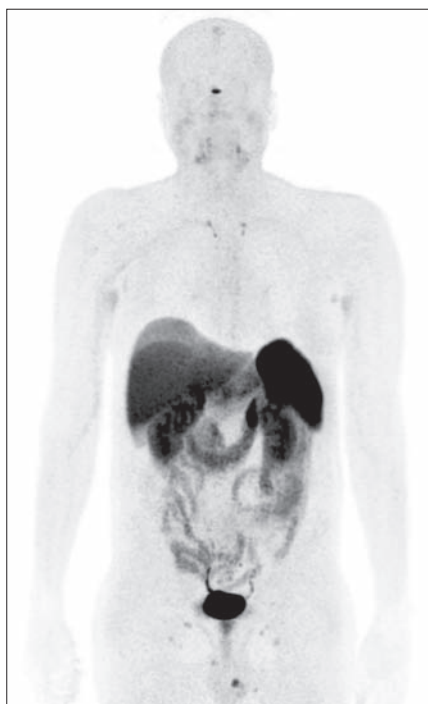
1b



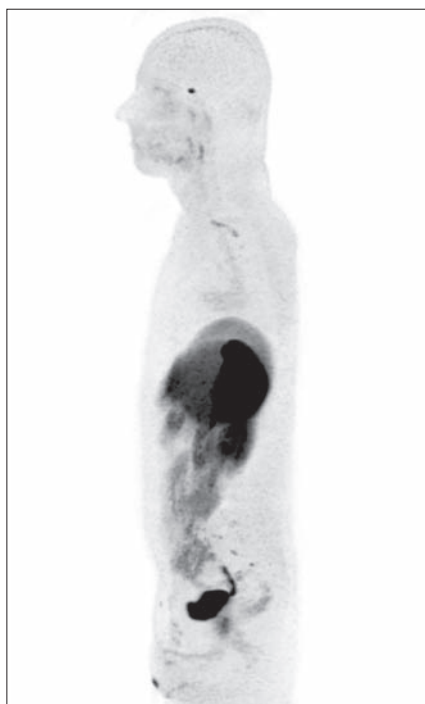
1 Normální distribuce edotreotidu v hypofýze, slezině, nadledvinách, ledvinách, játrech, trávicím traktu a v ledvinách a vývodném systému močovém – maximum intensity projection (MIP) a předozadní a bočné projekce, akvizice dat PET/MRI Biograph One

Normal distribution of edotreotide in the pituitary gland, spleen, adrenal glands, kidneys, liver, digestive tract, and urinary tract – maximum intensity projection (MIP) and anterior-posterior and lateral projections, PET/MRI Biograph One data acquisition

2a



2b



2 Normální distribuce edotreotidu v hypofýze, slezině, nadledvinách, ledvinách, játrech, trávicím traktu a v ledvinách a vývodném systému močovém a také v horní hrudní apertuře v ganglion stellatum, také aktivovaná lymfoepiteliální tkáň faryngu a aktivované uzliny v axilách a tříselech – maximum intensity projection (MIP) a předozadní a bočné projekce, akvizice dat PET/MRI Biograph One

Normal distribution of edotreotide in the pituitary gland, spleen, adrenal glands, kidneys, liver, digestive tract, and urinary tract, as well as in the upper thoracic aperture in the stellate ganglion, activated lymphoepithelial tissue of the pharynx, and activated lymph nodes in the axillae and groin – maximum intensity projection (MIP) and anterior-posterior and lateral projections, PET/MRI Biograph One data acquisition

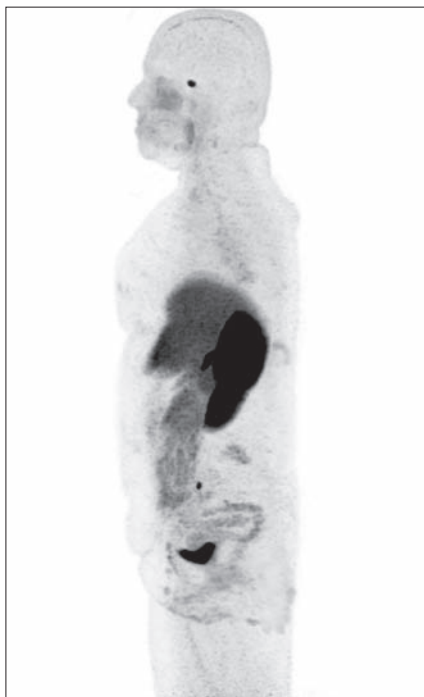
klíčové funkce somatostatinu mimo vlastní centrální soustavu patří inhibice vyplavení růstového hormonu (GH) a hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH) z hypofýzy, potlačení produkce inzulinu a glukagonu v pankreatu a snížení motility střevní stěny a potlačení produkce HCl v žaludku. Ve stěně střevní (ale i tracheobronchiálního stromu) je produkován somatostatin (ve střevěch D-buňkami), působí lokálně na snížení sekrece žaludeční kyseliny, snížení kontrakce žlučníku a zpomalení sekrece trávicích enzymů. Obecně inhibuje motilitu gastrointestinálního traktu a zpomaluje trávicí proces. Těmito komplexními a navzájem spojenými funkcemi reguluje metabolismus, především inhibicí procesu štěpení potravy, resorpce a utilizace nutričních složek. Nepřímo je do tohoto procesu zapojena i snížená produkce thyreoidálních hormonů, která má vliv na snížení úrovně energetického metabolismu ve tkáních. V centrálním nervovém systému funguje somatostatin jako neurotransmiter a neuromodulátor ovlivňující kognitivní funkce a paměť, kdy jeho evolučně starší role jsou také součástí procesu příjmu potravy a regulace metabolismu, kdy jeho produkce v hypothalamu ukazuje na roli právě v daných procesech (1–3).

Somatostatin se vyskytuje v lidském těle v několika variantách (1–3), převážně jako somatostatin-14 (SST-14) a somatostatin-28 (SST-28). Jde o dvě biologicky aktivní izoformy odvozené ze stejného peptidu preprosomatostatinu o délce 116 aminokyselin. Jak SST-14, tak i SST-28 působí jako univerzální inhibitory. SST-14 je převládající formou somatostatinu tvořeného v žaludku v D-buňkách, pankreatu a neuronech, SST-28 dominuje v tvorbě v tenkém střevě. Oba se vážou na receptory SSTR5. SST-14 je peptid o 14 aminokyselinách, zatímco SST-28 se skládá z 28 aminokyselin, kratší sekvence aminokyselin SST-14 je přítomna na C-konci SST-28. Obě varianty somatostatinu působí inhibičně parakrinním způsobem, potlačují sekreci růstového hormonu, žaludeční kyseliny a uvolňování gastrointestinálních hormonů. SST-28 je stabilnější, je více odolný degradací enzymem ECE-1 ve srovnání s SST-14. Obě varianty se vážou na pět somatostatinových receptorů (SSTR1 až SSTR5). SST-28 je zřejmě účinnější při aktivaci specifických receptorových drah spojených s variantou subtypu

3a



3b



3 Normální distribuce edotreotidu v hypofýze, slezině, nadledvinách, ledvinách, játrech, trávicím traktu a v ledvinách a vývodném systému močovém a také v horní hrudní apertuře v ganglion stellatum, rovněž aktivovaná lymfoepiteliální tkáň faryngu a aktivované uzliny v axilách a tříselech – maximum intensity projection (MIP) a předozadní a bočné projekci, akvizice dat PET/MRI Biograph One

Normal distribution of edotreotide in the pituitary gland, spleen, adrenal glands, kidneys, liver, digestive tract, and urinary tract, as well as in the upper thoracic aperture in the ganglion stellatum, activated lymphoepithelial tissue of the pharynx, and activated lymph nodes in the axillae and groin – maximum intensity projection (MIP) and anterior-posterior and lateral projections, PET/MRI Biograph One data acquisition

receptoru SSTR2A, naproti tomu SST-14 může indukovat rychlejší recyklaci receptorů.

SOMATOSTATINOVÉ RECEPTORY

Vzhledem k rozsáhlým regulačním funkcím v koordinaci složitých procesů jsou somatostatinové receptory exprimovány ve velkém množství tkání a buněk. Celkem je známo pět podtypů receptorů označované jsou několika synonymickými zkratkami – SSTR (somatostatin receptor), SSR (somatostatin receptor), SSRS (somatostatin receptor subtype),

označují se dále arabskými číslicemi 1 až 5. Somatostatínové receptory (SSTR 1–5) mají vysokou hustotu v centrálním nervovém systému v telencefalu v mozkové kůře neokortexu, v archikortexu v hippocampu, dále v samotném hypotalamu, kde je somatostatin produkován. Receptory jsou v gastrointestinálním traktu ve sliznicích v buňkách endodermálního původu, ale i endokrinně aktivních buňkách neuroektodermálního původu v difuzním endokrinním systému trávicího traktu, dále v buňkách exokrinního i endokrinního pankreatu. Díky koordinující funkci somatostatínu jsou četné receptory také ve štítné žláze, ledvinách a buňkách imunitní reakce. V patologických situacích jsou

somatostatínové receptory vysoce exprimovány v nádorech neuroendokrinního původu, kde se nacházejí jednak na vlastních nádorových buňkách, tak rovněž i ve venulách novotvořených cév, kde tyto receptory jsou schopny regulace průtoku krve nádorovou tkání a tím vyplavování hormonálně aktivních produktů do systémového řečiště. SSTR jsou exprimovány v karcinoidních nádorech a gastrinomu až v 90 % případů, vysokou hustotu vykazují také medulloblastomy, neuroblastomy a některé mezenchymální nádory jako meningiomy, nebo mezenchymální fosfaturický nádor (3) (tab. 1).

Účinek somatostatínu (nebo jeho analogů) vzniká vazbou na receptor, jeho aktivováním dochází k poklesu koncentrace intracelulárního cyklického adenosínofosfátu (cAMP) a vápenatých iontů, poté k poklesu aktivity draslíkových kanálů a následkem toho vzniká hyperpolarizace buněčné membrány. Mechanismus účinku na SSTR: Signální dráha somatostatínu zahrnuje jeho vazbu na SSTR, receptory jsou spojeny s G_i -proteiny. Aktivace receptoru inhibuje aktivitu adenylátcyklázy, což má za následek ke snížení hladiny intracelulárního cyklického AMP. Následně se projevuje regulace iontových kanálů, dojde k aktivaci napěťově řízených kalciových kanálů (s výjimkou SSTR3), zvýší se výstupní proud K^+ a dochází hyperpolarizaci buněčné membrány. Signální kaskáda vede ke snížení vstoku Ca^{++} do buněk, následně je blokována exocytóza a tímto mechanismem dochází inhibiči procesu sekrece hormonů. Somatostatin prostřednictvím aktivace fosfotyrosinové fosfatázy (PTP) a modulace MAP kinázy inhibuje proliferaci tkání. Stimulace somatostatínových receptorů indukují zastavení buněčného cyklu a apoptózu. SSTR2 a SSTR5 primárně inhibují sekreci růstového hormonu (GH) z hypofýzy a inzulínu a glukagonu ze slinivky břišní. SSTR1 potlačuje sekreci GH, prolaktinu a kalcitoninu. SSTR3 je mimořádně silně spojen s indukci apoptózy. SSTR4 se pak spolupodílí se na ovlivňování motorických a senzorických funkcí (3, 4).

V některých orgánových soustavách jsou zastoupeny odlišné subtypy receptorů. Centrální nervový systém obsahuje dva subtypy – v mozkové kůře telencefala, v hippocampu a v neurohypofýze. SSTR2 se běžně vyskytuje v kůře a amygdale, zatímco SSTR3 převládá

Tab. 1. Subtypy somatostatínových receptorů

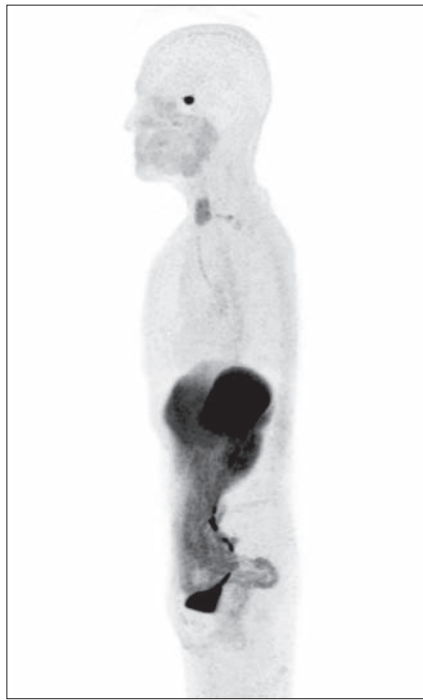
Table 1. Somatostatin receptor subtypes

SSRS1:	v buňkách žaludku, střeva a myokardu
SSRS2:	v buňkách telencefala, v adenohypofýze, v pankreatu, v neurovaskularizaci neuroendokrinních nádorů
SSRS3:	v buňkách cerebella, v játrech, v imunitním systému
SSRS4:	v plicích, v placentě a ve fetálních tkáních
SSRS5:	v hypothalamu, v adenohypofýze a v pankreatu

4a



4b



4 Normální distribuce edotreotidu v hypofýze, slezině, nadledvinách, ledvinách, játrech, trávicím traktu a v ledvinách a vývodném systému močovém, po viróze zvýšení aktivity lymfocytů v nosní dutině, průdušnici a aktivovaná lymfoepiteliální tkáň faryngu, také aktivované uzliny v plicních hilech, v axilách a tříslích. Současně je patrná vazba edotreotidu na endotel žíly, kterým bylo radiofarmakum podáno – maximum intensity projection (MIP) a předozadní a bočné projekci, akvizice dat PET/MRI Biograph One

Normal distribution of edotreotide in the pituitary gland, spleen, adrenal glands, kidneys, liver, digestive tract, and kidneys and urinary tract, increased lymphocyte activity in the nasal cavity and trachea after viral infection, activated lymphoepithelial tissue of the pharynx, and activated lymph nodes in the pulmonary hilum, axillae, and groin. At the same time, there is a noticeable binding of edotreotide to the endothelium of the vein through which the radiopharmaceutical was administered – maximum intensity projection (MIP) and anterior-posterior and lateral projections, PET/MRI Biograph One data acquisition

v mozečku. Naproti tomu v gastrointestinálním traktu a pankreatu se nachází vysoká denzita SSTR2 a SSTR5 se vyskytují ve stěně žaludku a střeva, v pankreatu v Langerhansových ostrůvcích, kde inhibují uvolňování inzulínu a glukagonu. Dále se SSTR vyskytují ve štítné žláze, kůře ledvin, cévách a nadledvinách. SSTR se exprimují v lymfatických tkáních, včetně sleziny, brzlíku a lymfocytů. SSTR2 a SSTR3 jsou exprimovány na více než 95 % aktivovaných lidských T- i B-lymfocytů. Jedná se o inhibiční regulátory imunitní funkce, modulují proliferaci, produkci cytokinů a adhezi lymfocytů k jiným strukturám. SSRS fungují jako parakrinní či autokrinní kontrolní body, jejichž aktivace somatostatinem nebo analogy indukuje apoptózu. Takto je kontrolována nadměrná aktivita lymfocytů u onemocnění provázených imunitní reakcí. Lymfocyty exprimují specifické podtypy somatostatinových receptorů, převážně SSTR2a

a SSTR3, a to především pokud jsou aktivovány. Signál somatostatinu může inhibovat produkci gama interferonu (IFN γ) a ovlivňovat hladiny interleukinu 10 (IL-10). Somatostatin indukuje zvýšenou adhezi T-buněk k extracelulární matrix v závislosti na β_1 -integrinech. Vyšší denzitu SSTR2 lze pozorovat prostřednictvím přítomnosti mononukleárních buněk u sarkoidózy, revmatoidní artritidy a lymfomů. SSTR tedy umožňuje regulaci T-buněk a tymocytů a tím napomáhá řízení autoimunitní reakce. Tyto receptory tedy poskytují mechanismus, jak neuroendokrinní systém reguluje imunitní reakce ve fyziologickém stavu, ale i u autoimunitních onemocnění, lymfoproliferativních onemocnění nebo i u zánětlivých onemocnění infekční i neinfekční etiologie (4).

ROZDÍLY MEZI FUNKCEMI PRO ZOBRAZENÍ NEJVÝZNAMNĚJŠÍMI SUBTYPY SSTR2 A SSTR5

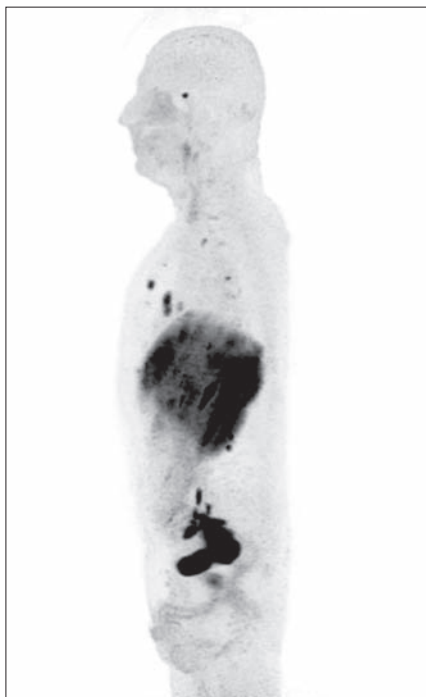
SSTR2 je spojený s G-proteinem (GPCR) o délce 369 aminokyselin, který se vyznačuje sedmi transmembránovými α -helixy, extracelulárním N-koncem a intracelulárním C-koncem. Funguje jako receptor spojený s G_i , který se váže na somatostatin (SST-14) v hluboké vazebné kapse a zprostředkovává neuroendokrinní signály. Klíčovými strukturálními a funkčními komponentami jsou transmembránová doména s jádrem složeným ze sedmi TM šroubovic (TM1–TM7), tyto tvoří hlubokou, hydrofobní vazebnou kapsu pro rozpoznávání ligandů, zejména pro specifický Trp-Lys motiv somatostatinu. Oblast extracelulární zahrnuje N-vázaná glykosylační místa (N-konec, druhá extracelulární smyčka) a důležitý disulfidový můstek spojující první a druhou extracelulární smyčku. Intracelulární oblast zahrnuje body pro fosforylaci ve druhé a třetí intracelulární smyčce a C-konci. Tyto body hrají nejpodstatnější roli při regulaci receptoru a vazby G-proteinu. V lidském genomu je výsledný peptid následně podroben úpravě sestřihem, kdy SSTR2 je v lidských tkáních exprimován především jako varianta SST2A (369 aminokyselin), vyskytuje se někdy i jako kratší obměna SSTR2B. Agonisté SSTR2, jako jsou somatostatin a oktreotid, oba se vážou do hloubky TM svazku. Agonisté SSTR jsou příčinou změny konformace v TM helixech a pak aktivují G_i -protein. SSTR2 je primárně lokalizován na buněčném povrchu, ale po stimulaci agonistou dochází k jeho internalizaci do cytoplazmy (1).

SSTR5 je podobně jako SSTR2 receptor spojený s G-proteinem (GPCR), ze sedmi transmembránových α -helixů, extracelulárního N-konce a intracelulárního C-konce, s délkou od 362 do 428 aminokyselin, je tedy variabilnější co do primární struktury než SSTR2. Obsahuje konzervovaný motiv FWKT, který je klíčový pro vazbu peptidů. Stimulován je somatostatinem, respektive jeho dvěma variantami (SST-28/SST-14) k inhibici sekrece hormonů, vyznačuje se specializovanou vazebnou kapsou a aktivací proteinů G_i nebo $G_{\alpha_{\text{Ipha}}}$. Agonisté navodí konformační změny – pohyb TM6 a přeskupení v TM3 a TM7, uvolní hydrofobní

5a



5b

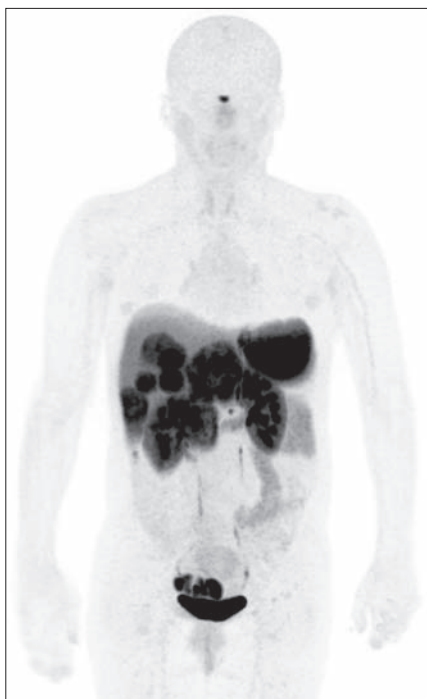


5

Patologická distribuce edotreotidu v neuroendokrinním maligním nádoru v pánvi s metastázami v játrech, v uzlinách retroperitonea a mediastina a dále v myokardu. Normální distribuce edotreotidu v hypofýze, slezině, nadledvinách, ledvinách, játrech, trávicím traktu a v ledvinách a vývodném systému močovém. Krenning skóre 4 – maximum intensity projection (MIP) a předozadní a bočné projekci, akvizice dat PET/MRI Biograph One

Pathological distribution of edotreotide in a neuroendocrine malignant tumor in the pelvis with metastases in the liver, retroperitoneal and mediastinal lymph nodes, and further in the myocardium. Normal distribution of edotreotide in the pituitary gland, spleen, adrenal glands, kidneys, liver, digestive tract, and urinary tract. Krenning score 4 – maximum intensity projection (MIP) and anterior-posterior and lateral projections, PET/MRI data acquisition Biograph One

6a



6b



6

Patologická distribuce edotreotidu v neuroendokrinním maligním nádoru v pankreatu s metastázami v játrech a ovariu vpravo. Velmi vysoká vazba edotreotidu na nádorovou tkáň výrazně omezila ostatní vazbu s výjimkou hypofýzy a sleziny s ledvinami. Krenning skóre 4 – maximum intensity projection (MIP) a předozadní a bočné projekci, akvizice dat PET/MRI Biograph One

Pathological distribution of edotreotide in a neuroendocrine malignant tumor in the pancreas with metastases in the liver and right ovary. Very high binding of edotreotide to tumor tissue significantly reduced other binding, with the exception of the pituitary gland, spleen, and kidneys. Krenning score 4 – maximum intensity projection (MIP) and anteroposterior and lateral projection, PET/MRI data acquisition Biograph One

zámek TM3 a TM6, což umožní navázání proteinu $G_{\alpha\text{ph}\alpha}$, přerušení vodíkové vazby a aktivaci signálních drah. Tento mechanismus může být zamčen nepeptidovými antagonisty, které zakryjí vazebnou kapsu a uzamknou ji v neaktivním stavu. SSRS5 má 5–10krát vyšší afinitu k SST-28 ve srovnání s jinými podtypy. SSTR5 je cílem terapie u Cushingovy choroby a akromegalie, ale i u neuroendokrinních nádorů látkami s vysokou afinitou k tomuto podtypu, jedná se především o pasireotid (3).

ANALOGY SOMATOSTATINU

Analogy somatostatinu (SSA) jsou syntetické, dlouhodobě působící varianty přirozené struktury somatostatinu. Jsou využívány k léčbě celkových projevů neuroendokrinních nádorů (NET) a zpomalení růstu nádoru s antiproliferačním účinkem (5–7). Také slouží k léčbě onemocnění způsobených nadměrnou produkcí růstového hormonu nebo jinými hormony adenohipofýzy, zprostředkovaných onemocnění, jako jsou akromegalie a Cushingova choroba, prostřednictvím inhibice sekrece hormonů antisekrečním účinkem. Obvykle používané v těchto neaktivních formách jsou oktreotid a lanreotid, které se obvykle podávají injekčně každé 4 týdny k ovlivnění symptomů, jako jsou návaly horka a průjem. K označení

7a



7b



- 7** Patologická distribuce edotreotidu metastázách neuroendokrinního tumoru původně ilea v játrech. Velmi vysoká ve štítné žláze při hyperthyreóze. Krenning skóre 4 – maximum intensity projection (MIP) s rekonstrukcí dat kompenzací dechových pohybů Deep Oncology Freeze (DOF) v předozadní a bočné projekci, akvizice dat PET/CT Biograph Vision Edge
- Pathological distribution of edotreotide in metastases of a neuroendocrine tumor originally in the ileum in the liver. Very high in the thyroid gland in hyperthyroidism. Krenning score 4 – maximum intensity projection (MIP) with Deep Oncology Freeze (DOF) respiratory motion compensation data reconstruction in anteroposterior and lateral projection, PET/CT data acquisition Biograph Vision Edge

8a



8b



- 8** Patologická distribuce edotreotidu v synovitidě pravého kyčelního kloubu jako vedlejší nález, současně slezinné štěpy v subfreniu vlevo po splnektomii – maximum intensity projection (MIP) s rekonstrukcí dat kompenzací dechových pohybů Deep Oncology Freeze (DOF) v předozadní a bočné projekci, akvizice dat PET/CT Biograph Vision Edge
- Pathological distribution of edotreotide in synovitis of the right hip joint as an incidental finding, concurrently with splenic grafts in the left subphrenic space after splenectomy – maximum intensity projection (MIP) with Deep Oncology Freeze (DOF) respiratory motion compensation data reconstruction in the anterior-posterior and lateral projections, PET/CT data acquisition with Biograph Vision Edge

radionuklidem se využívají již dlouho somatostatínová analoga pro zobrazení klasickou scintigrafií nebo SPECT ^{111}In -pentetreotid (Octreoscan) nebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd). Pro pozitronovou emisní tomografii (PET) se využívá oktreotid s vazbou ^{68}Ga prostřednictvím chelátu – ^{68}Ga -DOTATOC (^{68}Ga -edotreotid). V České republice nejsou registrována somatostatínová analoga ^{68}Ga -DOTATATE ani ^{68}Ga -DOTANOC. ^{177}Lu označená analoga se používají k peptidové receptorové radionuklidové terapii (PRRT), k cílení na diseminované neuroendokrinní nádory s prokázanou vysokou hustotou SSTR. V České republice je registrován ^{177}Lu -oxodotreotide (Lutathera).

^{68}Ga -edotreotid

Formální název látky je [^{68}Ga]gallium-N-[(4,7,10-tricarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl)acetyl]-D-phenylalanyl-L-cysteinylyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamid-cyclický(2-7)disulfid.

Příprava radiofarmaka zahrnuje označení neaktivního kitu (Somakit TOC 40mcg, AAA, Rueil-Malmaison, Francie). Radiochemické značení 40 mikrogramů edotreotidu galliem-68 (^{68}Ga) získaným z ve formě $^{68}\text{GaCl}_3$ z $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru (Eckert & Ziegler, Berlin, Německo). Proces je prováděn za aseptických podmínek a stínění. Jde o rekonstituci

prášku eluátem z generátoru a po přidání pufru následuje 10 minut inkubace při 95 °C, dále 10 minut chlazení a kontrola kvality pomocí tenkovrstvé chromatografie (ITLC). Radiochemická čistota musí odpovídat vyšší hodnotě než 95 %. Nečistota volné galium-68 ($^{68}\text{Ga}^{3+}$) může být obsažena do 2 %, nečistota koloidní galium-68 do 3 %. Obvykle bývá dosaženo čistoty 98–99 % (5, 7–9).

Radiofarmakum je vydáváno po oddělení jednotlivých dávek v aktivitě 1,25–2 MBq/kg, vlastní vyšetření pozitronovou emisní tomografií se provádí 40–80 minut po intravenózní aplikaci. Po intravenózní injekci je ^{68}Ga -edotreotid rychle eliminován z krve s biexponenciálním průběhem a poločasy $2,0 \pm 0,3$ minut, respektive 48 ± 7 minut. Eliminace z těla je podstatně delší než fyzikální poločas, proto je biologický poločas aktivní látky v podstatě shodný s ^{68}Ga – 67,7 minut. Vyšší koncentrace volného ^{68}Ga mohou vést k významnější vazbě na krevní prostor, neboť volné ^{68}Ga se váže silně na krevní plazmatický albumin se 70% účinností, dále je pak přítomna vazba na transferin a jeho prostřednictvím na játra, volné ionty se vážou na kostní minerál. Vázán na albumin má iont ^{68}Ga biologický poločas 190 minut, proto se jeho účinek může projevit zobrazením krevního prostoru.

Distribuce ^{68}Ga -edotreotidu

Normální distribuce ^{68}Ga -edotreotidu při provedení pozitronové emisní tomografie vykazuje vysokou fyziologickou akumulaci i ve slezině, ledvinách, hypofýze a nadledvinách, střední úroveň (tedy nižší než ve slezině a ledvinách) v játrech a v processus uncinatus hlavy pankreatu, nižší úroveň než v játrech dosahuje akumulace ve stěně trávicího traktu, zejména v žaludku a tenkém střevě, dále v štítné žláze, sympatických a spinálních gangliích a v pohlavních orgánech – v ovariích, endometriu a myometriu, ve varleti a v prostatě. Variabilní akumulace může být pozorována také ve tkáních, kde je přirozeně velká populace lymfocytů, a to ve Waldayerově okruhu, thymu a v uzlinách. ^{68}Ga -edotreotid se vylučuje především močovým systémem, přičemž přibližně 16 % se eliminuje během 2–4 hodin po podání. Obvyklá je vysoká aktivita v luminu močového měchýře. Jelikož se ^{68}Ga -edotreotid vylučuje primárně

močovými cestami, stěna močového měchýře je kritickým orgánem pro dozimetrii. Stěna močového měchýře, slezina a ledviny vykazují nejvyšší absorbované dávky. Efektivní dávka je přibližně 0,021 mSv pro podanou aktivitu 1 MBq u dospělých. Krevní clearance je rychlá, s biologickým poločasem, který má malý vliv na efektivní poločas 67,7 minut ^{68}Ga , po 4 hodinách nejsou již žádné radioaktivní metabolity ^{68}Ga -edotreotidu v těle detekovatelné. Vazba na tkáň může být ovlivněna podáním neaktivních analog somatostatinu, proto je vhodné, aby byla vyšetření u pacientů léčených těmito přípravky v období těsně před podáním následující dávky provedena tak, aby ovlivnění vazby ^{68}Ga -edotreotidu bylo co nejmenší (5–9).

Pro ^{68}Ga -edotreotid je typická velmi vysoká afinita pro SSTR2 ($K_i = 2,5 \pm 0,5$ nM) pro SSTR5 střední až vysoká afinita, naproti tomu k SSTR3 je afinita nízká, pro SSTR1 a SSTR4 je afinita zanedbatelná. ^{68}Ga -edotreotid je použitelný v zobrazování pro vysokou afinitu k SSTR2 a částečnou afinitu k SSTR5. Působí jako agonista těchto subtypů, což umožňuje přesnou lokalizaci tkáně neuroendokrinních tumorů, které mají vysokou expresi somatostatिनových receptorů. ^{68}Ga -edotreotid má výrazně nižší afinitu k SSTR3 a SSTR5 ve srovnání s jinými analogy, jako je ^{68}Ga DOTANOC. ^{68}Ga -DOTATATE vykazuje mírně vyšší afinitu SSTR2 než ^{68}Ga -edotreotid, ale tyto rozdíly jsou klinicky nevýznamné. Naopak ^{68}Ga -DOTATATE postrádá afinitu k SSTR5, proto je ^{68}Ga -edotreotid k zobrazování neuroendokrinních nádorů více flexibilní. SSTR5 je subtyp receptoru často přítomný v karcinoidních nádorech předního střeva a v oblasti tracheobronchiálního stromu.

Pokud má nádorová tkáň vysokou hustotu somatostatिनových receptorů v PET obraze a má vysoký kontrast odstupu signálu nádorové tkáně a pozadí, lze vzhledem k přirozeně vysoké akumulaci v některých orgánech tento signál i kvantifikovat relativním poměrem k aktivitě ve slezině nebo ledvinách a dále pak v játrech. K relativní kvantifikaci slouží Krenningovo skóre (8, 10). Při hodnocení nálezu je třeba brát v úvahu normální orgány s vysokou expresí somatostatिनového receptoru, aby se zabránilo nesprávnému hodnocení a falešně pozitivním výsledkům – především jde o hodnocení v sympatických gangliích a lymfatických uzlinách a zánětlivě změněných tkáních, v nichž je přítomna

Tab. 2. Krenningovo skóre

Table 2. Krenning score

Skóre 0: žádná akumulace
Skóre 1: akumulace nižší než normální játra
Skóre 2: akumulace shodná s normálními játry
Skóre 3: akumulace vyšší než v normálních játrech
Skóre 4: akumulace shodná nebo vyšší než dosahuje slezina nebo ledviny

aktivovaná lymfocytární nebo monocytární buněčná populace. Krenningovo skóre (tab. 2) je původně vizuální klasifikační systém s hodnotami 1 až 4, někdy také 0 až 4, který se používá k hodnocení denzity somatostatिनových receptorů (SSTR) při radionuklidových zobrazovacích metodách, původně vyvinuté pro ^{111}In -oktreotid. Jeho primárním cílem byl výběr pacientů s neuroendokrinními nádory pro peptidovou receptorovou radionuklidovou terapii (PRRT). Skóre 2 až 4 označuje vhodné SSTR-pozitivní nádory (akumulace je shodná nebo vyšší, než kterou dosahují játra), naopak skóre 0 až 1 naznačuje nízké akumulace pod úrovní akumulace jater. Nyní je hodnocení prováděno porovnáním jednotek SUV v jednotlivých orgánech, kdy je porovnání provedeno vzhledem k akumulaci v normální jaterní tkáni, v normální tkáni slezin, nebo, pokud slezina byla odstraněna, tak s akumulací v ledvině.

ZÁVĚR

Zobrazování tkání pomocí somatostatिनového analoga ^{68}Ga -edotreotidu umožňuje identifikovat nádorovou tkáň, která je vybavená receptorovými subtypy 2 a 5. Význam má především u neuroendokrinních nádorů střední části primitivní trávicí trubice – tedy od pankreatu po lineární flexuru tračníku. Další využití může mít v zobrazování karcinoidních nádorů i v jiných lokalizacích a také u nádorů, které mají původ v paragangliích. Kromě nádorových onemocnění vycházejících z neuroektodermy je jejich využití i v zobrazování mezenchymálních nádorů, které jsou somatostatिनovými receptory vybaveny. Pro správné hodnocení patologických nálezu je třeba mít na paměti také normální tkáň, které akumulující radiofarmakum, především sympatická a spinální ganglia, ale také i tkáň s vysokým podílem lymfocytů, kterými jsou i aktivované uzliny. ●

LITERATURA

1. **Benali N, Ferjoux G, Puente E, Buscaïl L, Susini C.** Somatostatin receptors, *Digestion* 2000; 67(Suppl 1): 27–32.
2. **Watanabe N, Nakanishi Y, Kinukawa N, et al.** Expressions of Somatostatin Receptor Subtypes (SSTR-1, 2, 3, 4 and 5) in Neuroblastic Tumors; Special Reference to Clinicopathological Correlations with International Neuroblastoma Pathology Classification and Outcomes. *Acta Histochem Cytochem.* 2014; 47(5): 219–229.
3. **Priyadashini S, Allison DB, Chauhan A.** Comprehensive Assessment of Somatostatin Receptors in Various Neoplasms: A Systematic Review. *Pharmaceutics*, 2022; 14(7): 1394. doi: 10.3390/pharmaceutics14071394
4. **Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, et al.** Evaluation of the pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(4): 460–466.
5. **Miederer M, Seidl S, Buck A, et al.** Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in 68Ga-DOTATOC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(1): 48–52.
6. **Velikyan I, Sundin A, Eriksson Bet L.** In vivo binding of [68Ga]-DOTATOC to somatostatin receptors in neuroendocrine tumours – impact of peptide mass. *Nucl Med Biol.* 2010; 37(3): 265–275.
7. **Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al.** The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* 2010; 252(5): 850–856.
8. **Zhang H, Moroz MA, Serganova I, et al.** Imaging expression of the human somatostatin receptor subtype-2 reporter gene with 68Ga-DOTATOC. *J Nucl Med.* 2011; 52(1): 123–131.
9. **Boy C, Heusner TA, Poepfel TD, et al.** 68Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1-sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(7): 1224–1236.
10. **Chereau E, Durand L, Frati A, et al.** Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor-2 in breast cancer and tumor detection with 68Ga-DOTATOC and 18F-FDG PET imaging in an animal model. *Anticancer Res.* 2013; 33(8): 3015–3019.
11. **Asti M, Iori M, Capponi PC, et al.** Development of a simple kit-based method for preparation of pharmaceutical-grade ⁶⁸Ga-DOTATOC. *Nucl Med Commun.* 2015; 36(5): 502–510.
12. **Cingarlini S, Ortolani S, Salgarello M, et al.** Role of Combined 68Ga-DOTATOC and 18F-FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnostic Workup of Pancreas Neuroendocrine Tumors: Implications for Managing Surgical Decisions. *Pancreas* 2017; 46(1): 42–47.
13. **Lococo F, Rapicetta C, Mengoli MC, et al.** Diagnostic performances of 68Ga-DOTATOC versus 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pulmonary carcinoid tumours and interrelationship with histological features. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019; 28(6): 957–960.