



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**  

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**  
**Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**

**Zobrazení neuroendokrinních nádorů  
pomocí somatostatinové receptorové  
scintigrafie, SPECT/CT a PET/CT**

**Imaging of neuroendocrine tumors using  
somatostatin receptor scintigraphy, SPECT  
/ CT and PET / CT**

Bakalářská práce

Studijní program: specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: radiologický asistent

Autor bakalářské práce: Kamila Kováčová

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Kateřina Táborská

---

**Kladno 2020**



# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kováčová** Jméno: **Kamila** Osobní číslo: **474087**  
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**  
Garantující katedra: **Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**  
Studijní program: **Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**

## II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

**Zobrazení neuroendokrinních tumorů pomocí somatostatinové receptorové scintigrafie, SPECT/CT a PET/CT**

Název bakalářské práce anglicky:

**Imaging of Neuroendocrine Tumors Using Somatostatin Receptor Scintigraphy, SPECT / CT and PET / CT**

Pokyny pro vypracování:

Předmětem bakalářské práce bude zhodnocení současných scintigrafických metod využívaných pro zobrazení neuroendokrinních tumorů. Neuroendokrinní tumory postihují především trávicí a dýchací soustavu. Pro ucelený přehled budou popsány v teoretické části. Dále v této části práce budou uvedeny a specifikovány jejich druhy a také shrnuty jejich příznaky, které mohou být mnohdy nespecifické. Nakonec budou zmíněny i další způsoby vyšetření mimo nukleární medicínu. Praktická část bude zaměřena na srovnání použitých radiofarmak a jejich radionuklidů (<sup>68</sup>Ga, <sup>111</sup>In, <sup>99m</sup>Tc). Budou porovnány jejich fyzikální vlastnosti, zhodnoceny jejich výhody, nevýhody a dostupnost v České republice oproti zahraničním pracovištím.

Seznam doporučené literatury:

- [1] KORANDA, Pavel, Nukleární medicína, Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014, ISBN 978-80-244-4031-6
- [2] KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL, Nukleární medicína, ed. 6. vydání (2. vydání v Nakladatelství P3K), V Praze: P3K, 2015, ISBN 978-80-87343-54-8
- [3] PACAK, Karel a David TAIEB, Diagnostic and therapeutic nuclear medicine for neuroendocrine tumor, Basel: Birkhauser, 2017, ISBN 3319460366ID

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

**MUDr. Kateřina Táborská**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **17.02.2020**

Platnost zadání bakalářské práce: **19.09.2021**

prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc., MBA, dr.h.c.  
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.  
podpis děkana(ky)

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem *Zobrazení neuroendokrinních nádorů pomocí somatostatinové receptorové scintigrafie, SPECT/CT a PET/CT*

vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Praze dne 28.05.2020

.....

## **PODĚKOVÁNÍ**

Tímto bych ráda poděkovala své vedoucí práce MUDr. Kateřině Táborské za odborné vedení, trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu zpracovávání bakalářské práce věnovala. Dále bych tímto chtěla poděkovat Fakultní nemocnici Motol a Všeobecné fakultní nemocnici v Praze za poskytnutá data.

Mimo to bych chtěla také poděkovat své rodině za podporu, jejich trpělivost a pozitivní přístup, který mi psaní bakalářské práce do jisté míry ulehčil.

## ABSTRAKT

Tumory neuroendokrinního původu jsou vzácným typem nádorového onemocnění. Nukleární medicína má nezastupitelnou roli nejen v jejich diagnostice, ale také v terapii. Jednou z možností, jak je detekovat pomocí scintigrafie, je využití jejich specifických vlastností, mezi které patří také zvýšená denzita somatostatinových receptorů. Právě na jejich zobrazení pomocí analogů somatostatinu se zaměřuji v této práci.

V prvopočátcích se setkáváme s RF, které jsou používány pro scintigrafii, později i pro SPECT/CT. Těmito RF jsou Octreoscan a Tektrotyd. Novějším typem jsou PETová radiofarmaka, ze kterých je v České republice dostupný pouze SomaKit-TOC.

Tato RF se od sebe liší především použitým RN ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ). Ve speciální části práce jsem shrnula jejich fyzikální vlastnosti a zmínila také cenovou dostupnost RF. Porovnáním vlastností RF zjistíme, že dochází ke značnému pokroku ve snižování radiační zátěže pacienta. U Octreoscanu se efektivní dávka pohybuje okolo 9 mSv, ta je skoro 3 krát vyšší než u Tektrotydu (3,5 mSv) a 2 krát vyšší než u Somakitu-TOC (4,2 mSv). Snižováním poločasu přeměn RN, se zkracuje i celková doba vyšetření.

Dále jsem se zabývala dostupností RF na odděleních NM a zjistila jsem, že vyšetření nabízí 28 pracovišť. Za rok 2019 bylo provedeno na sedmnácti pracovištích 642 vyšetření. Nejvíce vyšetření bylo provedeno Tektrotydem (376), dále Octreoscanem (218), SomaKitem-TOC (49). Počet vyšetření Octreoscanem se zavedením Tektrotydu výrazně snížil. I přesto ho na některých pracovištích stále preferují. Tektrotyd je upřednostňován především kvůli dostupnosti  $^{99m}\text{Tc}$ - $^{99}\text{Mo}$  generátoru. Je potěšující, že od roku 2019 se zavedením radiofarmaka SomaKit-TOC je spektrum vyšetření srovnatelné se zahraničními pracovišti.

## **Klíčová slova**

Nukleární medicína; neuroendokrinní tumory; somatostatinová receptorová scintigrafie;  $^{99m}\text{Tc}$  – HYNIC – TOC;  $^{111}\text{In}$  – pentetreotid;  $^{68}\text{Ga}$  – edotreotid

## ABSTRACT

Tumors of neuroendocrine system are a rare type of cancer. Nuclear medicine has an irreplaceable role not only in their diagnosis, but also in therapy. One way to detect them by scintigraphy is to use their specific properties, including the increased density of somatostatin receptors. So in this work I focused on their imaging using somatostatin analogues.

In the beginning we are talking about RFs, which are used for scintigraphy and later for SPECT / CT. These RFs are Octreoscan and Tektrotyd. A newer type is PET radiopharmaceuticals, which are available in the Czech Republic only as SomaKit-TOC.

These RFs differ by used RN ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ). In a special part of this work I summarized their physical properties and mentioned the affordability of RFs. By comparing the properties of RFs, we found out that the radiation exposure of the patient is reducing. Patient can achieve about 9 mSv with Octreoscan, which is nearly 3 times higher than with Tektrotyd (3,5 mSv) and 2 times higher than with SomaKit-TOC (4,2 mSv). Reduction of half-lives of RN is shortening total examination time.

I also dealt with the availability of RFs in NM departments and found out that the examination is offered by 28 workplaces. In 2019, 643 examinations were proven at seventeen workplaces. Most examinations were demonstrated by Tektrotyd (376), followed by Octreoscan (218), SomaKit-TOC (49). Number of Octreoscan examinations was reduced by implementation Tektrotyd. In the other hand some workplaces still prefers Octreoscan. The tektrotyd is preferred because of availability  $^{99m}\text{Tc}$ - $^{99}\text{Mo}$  generator. It is gratifying that since 2019 with the introduction of the radiopharmaceutical SomaKit-TOC, the spectrum of examinations is comparable to foreign workplaces.

## **Keywords**

Nuclear medicine; neuroendocrine tumors; somatostatin receptor scintigraphy;

$^{99m}\text{Tc}$  – HYNIC – TOC;  $^{111}\text{In}$  – pentetreotid;  $^{68}\text{Ga}$  – edotreotid



## Obsah

1	Úvod.....	11
2	Cíle práce .....	13
3	Přehled současného stavu .....	14
3.1	Neuroendokrinní systém .....	14
3.1.1	Vývoj systému.....	14
3.1.2	Charakteristika.....	15
3.1.3	Funkce.....	15
3.2	Neuroendokrinní nádory .....	16
3.2.1	NET gastrointestinálního traktu.....	17
3.2.2	NET dýchací soustavy .....	22
3.3	Zobrazení v nukleární medicíně pomocí analogů somatostatinových receptorů .....	24
3.3.1	Scintigrafie, hybridní SPECT/CT .....	25
3.3.2	Hybridní PET/CT, PET/MRI .....	32
3.4	Zobrazení mimo nukleární medicínu .....	34
3.4.1	Ultrazvuk.....	35
3.4.2	Magnetická rezonance.....	36
3.4.3	Počítačová tomografie .....	37
4	Speciální část .....	39
4.1	Definice fyzikálních vlastností radionuklidů .....	39
4.1.1	Typ záření.....	39
4.1.2	Poločas přeměny .....	40
4.1.3	Energie.....	41

4.1.4	Aktivita .....	42
4.1.5	Efektivní dávka .....	42
4.2	Fyzikální vlastnosti radionuklidů používaných při somatostatinové receptorové scintigrafii.....	43
4.3	Cena radiofarmak .....	44
5	Vlastní praktická část.....	45
6	Metodika .....	46
7	Výsledky .....	51
7.1	Dotazník – Dostupnost radiofarmak ČR .....	51
7.2	Radiační zátěž .....	58
7.3	Nejčastější indikace.....	59
8	Diskuze .....	61
9	Závěr .....	66
10	Seznam použitých zkratk .....	67
11	Seznam použité literatury .....	69
12	Seznam použitých obrázků.....	72
13	Seznam použitých tabulek .....	73
14	Seznam Příloh.....	74

# 1 ÚVOD

Tumory neuroendokrinního původu jsou vzácným typem nádorového onemocnění. Nukleární medicína má nezastupitelnou roli nejen v jejich diagnostice, ale také v terapii.

Radiofarmaka, která se při vyšetření aplikují pacientovi, jsou založená na bázi analogu somatostatinu, který se váže na somatostatinový receptor v buněčné membráně buněk endokrinního původu a také v nádorech neuroendokrinního původu. Tyto receptory jsou zastoupeny v různých koncentracích a v několika typech, z čehož převládá subtyp 2.

Pokud neuroendokrinní nádory akumulují radiofarmakum a není možné jejich chirurgické odejmutí, je možné provést peptidovou receptorovou radionuklidovou terapii.

V důsledku pokroků ve výzkumu se na český trh dostávají stále nová RF v souvislosti s touto problematikou. Z toho důvodu se ve své práci zaměřuji na zhodnocení současných scintigrafických metod využívaných k zobrazení NET.

Práce je členěná na část teoretickou a praktickou. V teoretické části je popsán neuroendokrinní systém a následně NET.

Dále je čtenář seznámen s vyšetřovacími metodami v nukleární medicíně i mimo ní. Praktická část je tvořena dvěma úseky – speciální a samotnou praktickou částí. Speciální část je koncipována teoreticky. Jejím principem je popsat ideální radionuklid a shrnout fyzikální vlastností používaných radionuklidů společně s cenou daných radiofarmak na trhu.

Samostatná praktická část popisuje moji práci, kdy jsem jednak dotazníkovým šetřením ověřila dostupnost RF v České republice. Dále jsou uvedeny způsoby provedení vyšetření se všemi třemi druhy RF, výčet nejčastějších indikací a radiační zátěž pro pacienta z vyšetření. V diskuzi jsou

porovnány výhody a nevýhody používaných radiofarmak a jejich radionuklidů.  
Závěrem je ucelené shrnutí současného zobrazení NET v nukleární medicíně.

## 2 CÍLE PRÁCE

Cílem mé bakalářské práce je demonstrovat nynější situaci v zobrazení neuroendokrinních tumorů metodami nukleární medicíny. Z mého úhlu pohledu jde o poměrně rozsáhlou skupinu hodnotících oblastí. Těmito oblastmi jsou způsoby zobrazení neuroendokrinního nádoru, volba radiofarmaka a jeho dostupnost a také porovnání radionuklidů.

Ve své práci se zaměřím na radiofarmaka, která jsou dostupná v ČR a zároveň se vážou na somatostatinové receptory v nádorových buňkách. Těmi jsou  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid (dále „Octreoscan“),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC (dále „Tektrotyd“),  $^{68}\text{Ga}$ -edotreotid- TOC (dále „SomaKit“). V souvislosti s nimi bych chtěla ověřit hypotézu, zda octreoscan byl nahrazen novějšími radiofarmaky u tohoto typu vyšetření.

Dále vytvořím mapu České republiky, na které budou zakreslená všechna oddělení provádějící tento typ vyšetření a zároveň vyznačená RF, které zde používají.

## 3 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

### 3.1 Neuroendokrinní systém

#### 3.1.1 Vývoj systému

Dříve se vycházelo z úvahy, že neuroendokrinní buňky vznikají z neurální lišty. Neurální lišta se tvoří během třetího týdne embryonálního vývoje, kdy dochází ke vzniku nervové trubice. Protože buňky, které z ní vycházejí, se podílí na vzniku různých druhů tkání v lidském těle, někteří embryologové jí označují jako čtvrtý zárodečný list. K vývojovému odlišení buněk dochází při přemístění z nervové (neurální) trubice do celého embrya. [1]

V oblasti hlavy a krku k přemístění dochází ještě před spojením neurálních valů. Buňky se posléze transformují převážně v neurony a gliové buňky ganglií hlavových nervů. V menší míře dochází k přetvoření i na melanocyty. Dále se z nich tvoří pojivová tkáň (také dermis), při prorůstání ultimobranchiálních tělísek dochází k metamorfóze na parafolikulární C-buňky štítné žlázy. Poslední neodmyslitelná úloha neurálních buněk zadní části mozku je utvoření přepážky mezi aortou a truncus pulmonalis. [1]

V oblasti trupu je důležité, aby se spojily neurální valy. Následně dochází k uzávěru neurální trubice a úniku buněk. Tyto buňky se následně odliší na dvě skupiny. První se přesouvá dorsálně přes „budoucí dermis“ do ektodermu, kde se přemění na melanocyty kůže a vlasových folikulů. Druhá skupina se pohybuje ventrálně, buňky se následně diferencují na nervové buňky (neurony) a glie páteřních a autonomních ganglií a enterický nervový systém, Schwannovy buňky a buňky dřeně nadledvin. [1]

Nyní je známo, že neuroendokrinní buňky vznikají z primitivní pluripotentní buňky. Ta se nachází v buněčné mase během raného embrya, ve

stádiu blastocysty. Pluripotentní znamená, že se může přeměnit v jakýkoliv buněčný typ přítomný v lidském těle. [2]

### **3.1.2 Charakteristika**

Neuroendokrinní systém (dále „NES“), je komplexní neuroendokrinní síť, která je tvořena neurálními a endokrinními buňkami. Není tomu dávno, kdy se endokrinologie zabývala pouze jednotlivými endokrinními orgány (štítná žláza, nadledviny, hypofýza atd.), přitom schopnost produkce hormonálně aktivních látek mají i jiné orgány např. trávicí systém, plíce a srdce. [3]

K prvnímu objevení neuroendokrinních buněk došlo v 19. století. V té době se nazývaly chromafinní, neboť byly zobrazené pomocí stříbrnatých solí. Dalšími studii se přišlo na to, že buňky vychytávají a metabolizují některé dusíkaté sloučeniny. Z toho důvodu se buňky tohoto typu začali označovat souhrnně jako APUD systém. V dnešní době se toto označení nepoužívá. [3]

Dle morfologie, funkce a lokalizace NE buněk rozlišujeme 2 typy systémů a to difúzní a lokalizovaný [3]

### **3.1.3 Funkce**

Tento systém je charakteristický čtyřmi funkcemi – autokrinní, parakrinní, endokrinní a neuromodulační. Systémové buňky tvoří určité typy látek. U autokrinní funkce tyto látky působí přímo na jejich metabolismus. Naopak u parakrinní funkce se aktivní látky dostávají do mezibuněčného prostoru, kde působí na okolní buňky. Tato funkce je klíčovou rolí celého systému. [3]

U endokrinní funkce se aktivní látky dostávají přímo do krevního řečiště, kde působí jako typické hormony. U neuromodulační funkce dochází ke změnám citlivosti na nervových synapsích působením na acetylcholinové, dopaminové a noradrenalinové neurotransmitery a tak se podílí na přenosu nervového vzruchu. Ovlivňuje tímto příjem potravy, pocit hladu a některé metabolické funkce. [3, 4]

### **3.2 Neuroendokrinní nádory**

Pojmem neuroendokrinní nádor (dále „NET“) je označována poměrně rozsáhlá skupina nádorů, jejichž povaha je různorodá. Teoreticky vzato NET může postihnout kterýkoliv orgán v našem těle. [5]

Dle studie V. Ambrosini a S. Fanti z roku 2016 se jeho incidence mnohonásobně zvýšila. Lze to přisoudit ke zvýšení citlivosti vyšetřovacích metod. V porovnání s koncem 20. století, jsou také dostupnější generačně vyšší a tím pádem i lepší diagnostické přístroje. [5]

Tuto skutečnost zaznamenal i Surveillance epidemiology, and reset program (dále „SEER program“). Ten porovnal počty pacientů, kterým byl NET diagnostikován v minulosti s těmi, kterým byl diagnostikován v přítomnosti roku 2016. [5]

Ze studie rovněž vyplývá, že NET je nejčastěji diagnostikován v oblasti gastrointestinálního traktu (dále „GIT“) a dýchacího systému, (dále „DS“). [5]

Nejčastější lokalizace primárního nádoru je v tenkém střevě (30,8%), v konečníku (26,3%), v tlustém střevě (17,6%), ve slinivce břišní (12,1%), v žaludku (8,9%) a v appendixu (5,7%). Doba přežití pacientů je různorodá i při porovnání mezi Spojený státy americký versus Evropa. Jako u všech nádorů je pak také rozhodující stupeň malignity a histologický nález. Nádory v oblasti dýchacího systému jsou nejčastěji karcinoidy. [5]

#### **Klasifikace**

U neuroendokrinních nádorů se často a automaticky lze setkat se zkratkou NET z anglického neuroendocrine tumor. Pravdou je, že toto označení by se mělo aplikovat pouze na ty nádory, jejichž stupeň malignity je nízký nebo střední, u vysokého stupně se používá označení neuroendokrinní karcinom (dále „NEC“). K určení stupně malignity se vychází z gradingu (stupně malignity) a stagingu (rozsahu). [6, 7]



U gradingu se zjišťují 2 parametry – proliferační a mitotická aktivita. Dle toho rozlišujeme: grade 1 (nízký), grade 2 (střední), grade 3 (vysoký). Tak jako u většiny nádorových onemocnění je důležité histologické vyšetření tkáně nádoru zkušeným patologem. Je zde pravidlo dvojího čtení, kdy v roli druhého čtenáře je vždy zkušený specialista. [6,7]

Proto, aby bylo možné určit celkový rozsah onemocnění, je zavedená Tumor, nodes and metastases (dále „TNM“) klasifikace, která je klíčová ve výběru léčebné strategie. Popisuje tumor, postižené lymfatické uzliny a vzdálené metastáze. Staging nádorového onemocnění se provádí pro „hlídání šíření nádoru“ [6, 7]

Stanovení kompletní diagnózy zahrnuje tedy lokalizaci primárního nádoru a jeho vztah k okolním tkáním, znalost stupně malignity a vyšetření sekreční aktivity daných hormonů. [6,7]

Laboratorně se nádory nízkého a středního stupně malignity prokazují nadprodukcí serotoninu. Jeho zvýšená hladina se zjišťuje ze vzorku moči, v té se nachází jako kyselina hydroxyindoloctová (přeměněná forma). Dalším typickým ukazatelem je zvýšená koncentrace chromatograninu A (moči/krvi?), nebo jiného hormonu, pro který je nádor typický, např. u gastrinomu bude zvýšená hladina gastrinu. [6, 8, 4]

I přesto, že neustále dochází k modernizaci vyšetřovacích metod, není pravidlem, že primární nádor zobrazíme diagnostickými metodami. [5]

### **3.2.1 NET gastrointestinálního traktu**

Neuroendokrinní nádory v oblasti gastrointestinálního traktu a slinivky břišní, nazýváme souhrnným názvem gastroenteropankreatické nádory (dále „GEP-NET“). Jsou označovány jako druhé nejčastější onemocnění, v oblasti gastrointestinálního traktu hned po karcinomu tlustého střeva. Mohou vznikat na podkladě dědičných onemocnění jako je Von Hippel – Lindau choroba,

mnohočetná endokrinní neoplasie (dále „MEN“) a neurofibromatóza. Obecně GEP-NET můžeme rozdělit na funkční a nefunkční dle jejich produkce hormonů. [5]

Funkční GEP-NET jsou, jak již z názvu vyplývá, nádory, které ve vyšší míře produkují určitý peptidický hormon a následně ho buď vylučují anebo uchovávají. Typickým projevem onemocnění jsou syndromy, kterých je celá řada – karcinoidový syndrom, insulinový syndrom, Zollinger- Ellisonův syndrom („ZES“), Verner-Morrisonův syndrom a glukagonom. [5]

Nefunkční NET mohou sice také produkovat bioaktivní aminy, ale nedochází k žádnému hormonálnímu projevu. Z toho důvodu může nádor v těle pacienta setrvávat léta, je udáváno 5 až 7 let. Po tu dobu nezpůsobuje pacientovi žádné zdravotní komplikace. S tím roste také pravděpodobnost vzniku metastáz a změně stupně diferenciaci. [5]

Dle lokalizace primárního nádoru je dělíme na horní (jícen, žaludek, proximální dvanáctník, játra, slinivka břišní), střední (distální dvanáctník, ileum, jejunum, colon ascendens, proximální dvě třetiny colon transversum a dolní (distální třetina colon transversum, colon descendens, colon sigmoideum a rektum). Tradičně jsou také specifické mnohočetnými lézemi ve více orgánech. [ 5]

Obecnými klinickými projevy nemoci jsou: bolesti břicha neznámého původu, ztráta hmotnosti, střevní neprůchodnost a vodnatá stolice.

### **Gastrinom** (žaludek, pankreas, duodenum)

Gastrinom je charakterizován jako malé, mnohočetné a sdružené nádorové onemocnění. Ve valné většině se projevuje zvýšenou hladinou gastrinu. Nejčastěji bývá lokalizovaný v pankreatu, dále pak v žaludku a tenkém střevu.

Rozlišujeme tři typy. První typ je nejčastější a vzniká na podkladě hypergastrinémie, která je způsobená chronickou atrofickou gastritidou. Zcela výjimečně je tento nádor maligní povahy. Proto k metastatickému postižení dochází pouze ve výjimečných případech. [8]

U druhého typu je hypergastrinémie způsobená gastrinomem. Je zde oproti prvnímu typu vyšší pravděpodobnost metastazování, ale stále na nízké úrovni.

Třetí typ má přijatelnou až lehce zvýšenou hladinu gastrinu. Typický je pro něj vysoký stupeň malignity a pravděpodobnost metastazování je též vysoká. Většina nádoru tenkého střeva produkuje gastrin. Nejčastější výskyt je uváděn u pacientů se ZES, nebo pacientů s MEN 1 typem. [8]

### **Insulinom (pankreas)**

Tento typ nádoru má ve většině případů benigní povahu, tzn., že riziko metastatického procesu je nízké. Nádor vychází z Langerhansových  $\beta$ - buněk a je nejčastěji lokalizovaný v hlavě a tělu pankreatu. [9]

Dochází k nadbytečné tvorbě inzulínu, především v ranních hodinách, hlavním projevem onemocnění je hypoglykémie. Dále se objevují neuroglykopenické příznaky jako je neuralgie, zhoršené až zdvojené vidění, poruchy řeči a vědomí, změny v chování a neposlední řadě se hůře koncentruje. Diagnosticky můžeme prokázat insulinom pomocí Whippleovy triády. Během tohoto testu by měl vyšetřovaný pacient hladovět. Naměřená glykémie by měla být do 2,8 mmol/l. Pokud dojde ke ztrátě vědomí, po podání glukózy se pacient zotaví. Třetí příznak je ten, že hladovění způsobuje pacientovi ztrátu vědomí. Nezidioblastom patří mezi vysoce agresivní formy NET, jeho výskyt není tak častý. [9]

### **Glukagonom (pankreas)**

Tento typ nádoru se tvoří z  $\alpha$ -buněk pankreatu a je velice vzácný. Na celém světě je pouze několik stovek případů. V porovnání s insulinomem má maligní povahu a velice často metastazuje. Projevuje se zvýšenou nadprodukcí glukagonu, který ovlivňuje řadu metabolických procesů. Může se podílet na vzniku diabetu mellitu 2. typu. Rovněž mohou mít pacienti problémy s chudokrevností a průjmy. Dalšími typickými projevy jsou hyperglykémie, tvorba žlučových kamenů, steatorea, zvýšený katabolismus, dyslipidémie, a nekrolytický migrující erytém. [10, 12]

### **VIPom (pankreas)**

Není zcela jasné, na jakém podkladě se tento nádor tvoří, nicméně může být součástí MEN syndromu. Nádor je specifický svou nadprodukcí vasoaktivního intestinálního peptidu (dále „VIP“), který je vylučovaný slinivkou břišní. Způsobuje vodnaté průjmy, které mohou pacienta dehydratovat a tím může dojít k hypokalémii, která je život ohrožující. Dále jsou projevy podobné karcinoidovému syndromu. Může se dostavit flush syndrom, celková slabost a hypotenze. Pro zobrazení tohoto typu nádoru je nejúčinnější vazoaktivní peptid značený <sup>125</sup>I. [11, 12]

### **Somatostatinom (pankreas, duodenum)**

Jedná se o vzácný typ nádorového onemocnění, který je nejčastěji lokalizovaný v pankreatu nebo duodenu. Má maligní povahu. K jeho objevení většinou dochází, když už jsou přítomné metastázy v játrech. Nadprodukce somatostatinu ovlivňuje negativně činnost trávicího systému a funkci pankreatu. Projevy jsou širšího spektra. U pacienta se obvykle projeví ve formě

cukrovky 2. typu, dyspepsie, průjmy, steatorei, hypochlorhydrie, chudokrevnosti a bolesti břicha. [13]

### **Intestinální karcinoid**

Jedná se o jednu z nejčastějších forem neuroendokrinních nádorů. Svým histologickým popisem je podobný s karcinomy, které se nachází v oblasti GIT. Odlišuje se však od nich biologickou povahou a sekreční aktivitou. [3]

Typická je pro něj nadprodukce serotoninu a dalších látek bradykininové povahy. Od toho se odvíjí projevy, které jsou rovněž ovlivněné lokalizací karcinoidu. [6]

Může se také dostavit karcinoidový syndrom, kterým trpí méně než 10% pacientů s NET. V tomto případě bývají již přítomné metastázy v játrech. Projevy jsou alarmující a pacienta zajisté přivedou k lékaři. Dochází totiž ke snížení krevního tlaku, dušnosti a pacient může pociťovat silné bušení srdce. Rovněž se u něj může rozvinout tzv. flush syndrom, kdy pacient zrudne v obličejí. [6]

Tento stav přetrvává několik vteřin až minut. V horším případě se může tento stav vystupňovat až v karcinoidovou krizi. Ta je charakterizovaná křečovitým stažením průdušek a zvýšením krevního tlaku, který může vést až k infarktu myokardu. Spouštěči těchto stavů mohou být ořechy, některé typy léčiv, ovoce, alkohol, silné emoce, anebo stres pacienta během aspirační biopsie, anestezie, ale také hormony, které produkuje nádor: adrenokortikotropní hormon či tzv. vazoaktivní substance, jako jsou bradykinin, tachykinin, substance P, histamin, prostaglandin, kalikrein, dopamin [6]

Karcinoidová krize je vyvrcholení existujícího syndromu. Lze jí předejít vhodnou medikací, tzn. podáním analogu somatostatinu. [6]

## **Afunkční nádory**

Specifickou skupinou jsou afunkční nádory, které jsou nejčastěji lokalizované v pankreatu. Ve většině případů jsou přítomné metastatické procesy v játrech. Projevují se silnými bolestmi břicha a dalšími nespecifickými symptomy. [5]

### **3.2.2 NET dýchací soustavy**

V této oblasti rozeznáváme typické karcinoidy (TCs), atypické karcinoidy (ACs), velkobuněčný hůře diferenciovaný neuroendokrinní karcinom (LCNEC) a malobuněčný neuroendokrinní karcinom. Ty se nejčastěji nachází v bronchiálním kmeni. Vhodným vyšetřením je bronchoskopie. [5]

Jak je již zmíněno u karcinoidů lokalizovaných v GIT mohou se projevovat také karcinoidovým syndromem. Ten se liší od toho, který je lokalizovaný v DS. Mezi první symptomy patří pneumonitida, zúžení bronchů způsobené nádorem a kašel doprovázený vykašláváním krve. [6]

### **Typické karcinoidy**

Jedná se o typ NET, který není agresivní povahy, neboť stupeň malignity je nízký až střední. Jejich mitotická aktivita se pohybuje mezi 0-1 mitózou a proliferační marker Ki-67 je do 2%, bez přítomné nekrózy. Nádorové buňky jsou od plicního parenchymu ostře ohraničené. Metastazují pouze v blízkosti nádoru a netvoří vzdálené metastázy. Obvykle se neprojevuje zvýšenou produkcí některého konkrétního hormonu. Nepopírá se ovšem možná tvorba hormonu serotoninu a kortikotropinu. Pacienti, u kterých byl nádor chirurgicky odstraněn, se obvykle z 90% dožívají 5 let. Výskyt nádoru je častější než atypického karcinoidu [14]

## **Atypické karcinoidy**

Od typického karcinoidu se liší svou malignější povahou. To znamená, že je u pacientů častější metastazování do lymfatického systému, konkrétně lymfatických uzlin (dále „LU“). Tím klesá i pravděpodobnost 5 letého přežití pacientů. Také nádorové buňky nejsou značně oddělené od plicního parenchymu a dosahují větších rozměrů. Mitotická aktivita je znatelně vyšší. Pohybuje se okolo 2-10/ 2mm<sup>2</sup>, nebo je přítomná nekróza. [14]

## **Malobuněčný NEC**

Jedná se o jeden z nejvíc agresivních nádorů neuroendokrinního původu. Pro tento typ nádoru je typická vysoká mitotická aktivita, která je vyšší než 10/ 2mm<sup>2</sup>. Centrálně jsou lokalizovaná nekrotická ložiska. Nejčastěji se shluk nádorových buněk nachází v blízkosti průdušek lobárních a segmentálních. Může docházet také k incidenci kombinované formy malobuněčného NEC, kdy dochází ke kombinovanému zastoupení s nemalobuněčným karcinomem plic.

Z důvodu časného tvoření sekundárních nádorů je chirurgické odejmutí nádorů kontraindikováno. Ovšem velice dobře reaguje na chemoterapii a radioterapii. Rizikovou skupinou jsou zde především kuřáci. U těchto pacientů dochází k častým recidivám onemocnění, proto doba přežití je nízká. Bez započaté terapie ke smrti dochází v rámci několika měsíců. U těch, kteří terapii podstoupí, se doba přežití pohybuje okolo 1-2 let. [14]

## **Velkobuněčný NEC (LCNEC)**

U velkobuněčného NEC je typické jak lokální i vzdálené metastatické postižení, tak i časté recidivy. Ve větším měřítku je diagnostikován kuřákům. Jeho mitotická aktivita je proměnná, pohybuje se mezi 20-100/ 2mm<sup>2</sup>. Přítomné jsou také nekrózy velkého rozsahu. Tyto nádory se občas objevují v kombinaci

s nemalobuněčným karcinomem plic. To celé je opodstatněné teorií, že ty toto nádory vznikají ze stejných primitivních kmenových buněk. Pětileté dožití se uvádí okolo 30%. [14]

### **3.3 Zobrazení v nukleární medicíně pomocí analogů somatostatinových receptorů**

Nukleární medicína se věnuje dvěma odvětvím – diagnostice a protinádorové léčbě. V diagnostické sféře se využívá k zobrazení funkcí organismu a probíhajících dynamických dějů. Od radiodiagnostiky se liší použitým zdrojem záření. Tím je radionuklid, který je vázán na chemickou sloučeninu, společně se nazývají radiofarmakum. [15, 16]

Radiofarmaka jsou aplikována do těla pacienta a pomocí scintigrafických kamer je detekována distribuce radiofarmaka v těle pacienta. V současnosti jsou pro scintigrafická vyšetření dostupné tomografické kamery, které využívají jednofotonovou emisní tomografii (SPECT) nebo pozitronovou emisní tomografii (PET). Každý z těchto přístrojů detekuje gama záření, které ale vzniká různým způsobem.[16]

Nukleární medicína má v diagnostice NET nezastupitelnou úlohu. Důraz je kladen především na hormonálně aktivní nádory. Používaná radiofarmaka zobrazují buď jejich metabolickou aktivitu (F-FDG, F-DOPA), nebo jsou založená na zobrazení přítomnosti somatostatinových receptorů. Tyto receptory se nachází ve většině NET. [15]

Dále se budu věnovat pouze těm radiofarmakům, které jsou tvořené analogy somatostatinových receptorů. Tato radiofarmaka obsahují peptidy, které se naváží na většinu somatostatinových receptorů nádorových buněk. Ty se následně zobrazí v souvislosti s jejich přítomností v nádoru. [15]

Tohoto poznatku se využívá i v terapii u funkčních a menších nefunkčních forem NET. Pokud je léčba účinná, dochází ke zpomalení šíření. K remisi onemocnění dochází pouze ojediněle. [15]



Somatostatinové receptory mají svá označení typ od 1-5 a patofyziologicky 2A, 2B. Klinicky nejvýznamnější je somatostatinový receptor 2 (dále „SSTR2“). Mimo to somatostatinové receptory patří do skupiny G-protein-coupled receptor, nacházející se v plazmatické membráně tumorózní buňky. [5, 15]

RF slouží k zobrazení primárních i sekundárních nádorů neuroendokrinního původu. Těmi primárními nádory jsou:

- gastro-entero-pankreatické nádory
- karcinoidy
- Adenomy hypofýzy
- Feochromocytomy
- Medulární karcinom štítné žlázy

Dalšími indikacemi, které nejsou neuroendokrinního původu, jsou meningiomy, astrocytomy, neuroblastomy, lymfomy a nádory prsu, plic a ledvin [16, 17, 18]

Dále se také sleduje efekt léčby NET pomocí sandostatinu, který je analogem somatostatinu. Pacient může podstoupit tento typ léčby pouze, pokud se RF zvýšeně vychytávalo při prvním zobrazení NET po podání RF octreoscanu. Léčba je ale vysoce nákladná, proto se volí v případě neoperabilního nádoru, nebo nemožnosti podstoupení operace ze strany pacienta. [15,16]

### **3.3.1 Scintigrafie, hybridní SPECT/CT**

Jde o jednu z nejčastějších metod používaných při podezření na funkční NET. V dnešní době provádíme SPECT v kombinaci s počítačovou tomografií prakticky při každém podezření na NET. [5, 15]

## **<sup>111</sup>In-pentetreotid**

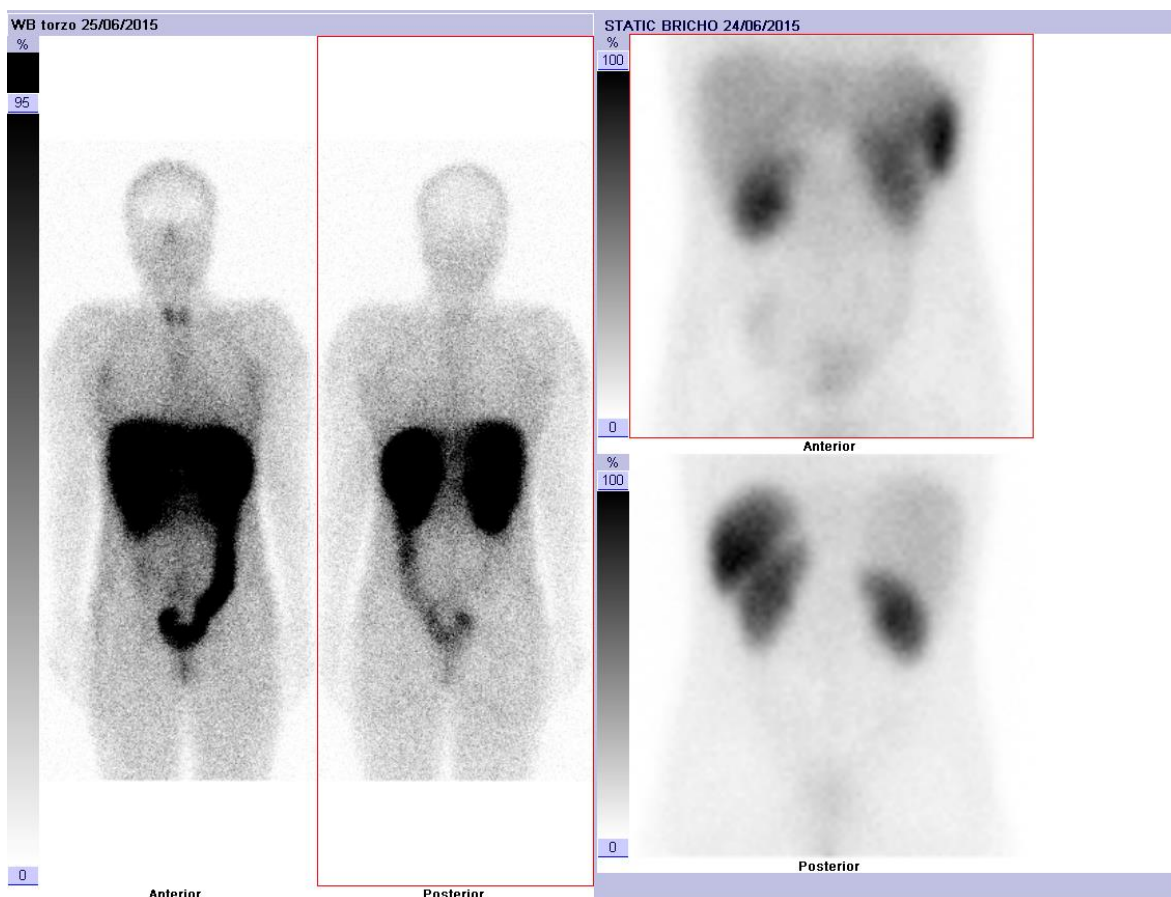
Zhruba v 90. letech 20. století se začalo vyrábět první radiofarmakum založené na značených peptidech, které nám umožňovalo zobrazit NET. Tím radiofarmakem byl komerčně nazývaný Octreoscan. V roce 1994 byl uznán americkou společností Food and Drug Administration (dále „FDA“). V Evropě se začal používat až po schválení návodů Evropskou asociací nukleární medicíny (EANM), na konci 20. století. [5, 15]

Indium se k nám dováží z Německa na objednání. Připravuje se v cyklotronu ozařováním <sup>111</sup>Cd protony o energii 12MeV. Do kadmiového terčíku naráží protony, se současnou emisí neutronů za vzniku india. Po ukončení ostřelování kadmiového terčíku elektrony dochází k jeho rozpuštění v kyselině, nebo alkalickém rozpouštědle. Radionuklid, který je vyroben na základě této reakce, ho následně získáváme pomocí chemických metod. Těmi jsou – kapalinová extrakce, srážení, iontová výměna, destilace a chromatografie. [16]

### **Snímky z vyšetření**

Žena, 1998, karcinoid, A = 150MBq, 65kg

Pacient byl vyzván k vyšetření, neboť mu byl odejmut novotvar při gastrokopii. Histologicky bylo prokázáno, že se jedná o karcinoid. Na scintigramu je znázorněné fyziologické vychytávání radiofarmaka ve štítné žláze, hypofýze, játrech, slezině, ledvinách a ve střevech. Bez prokazatelné patologie.

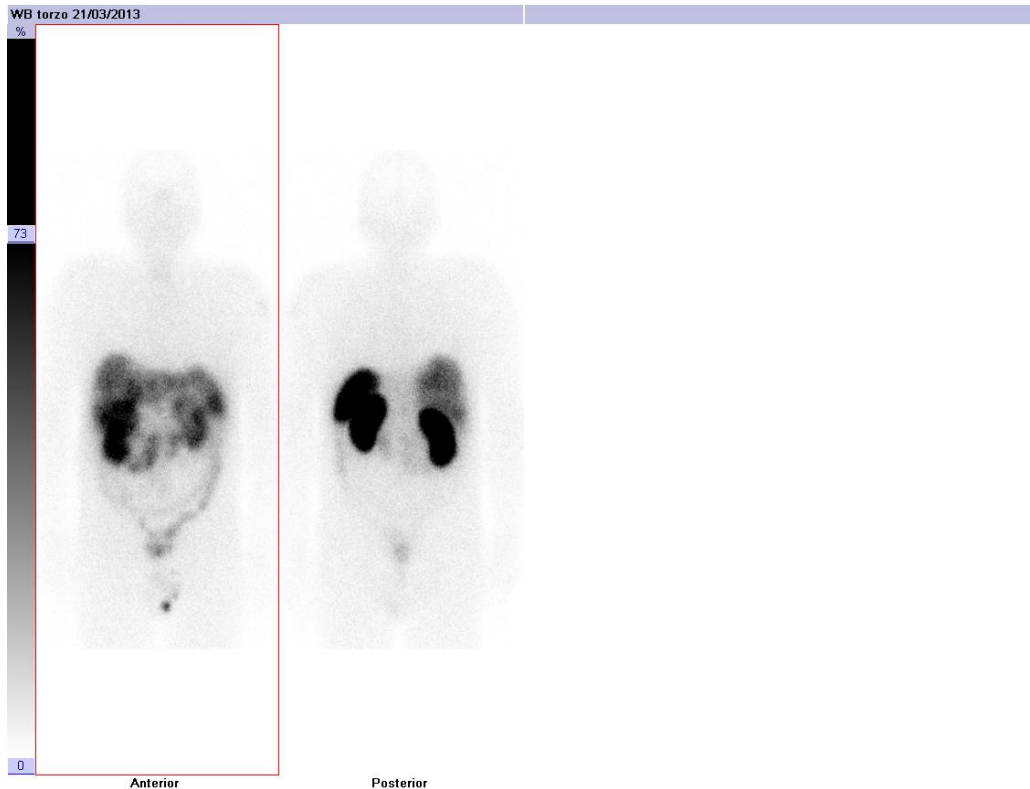


Obrázek 1 - Scintigrafie, fyziologická akumulace octreoscanu

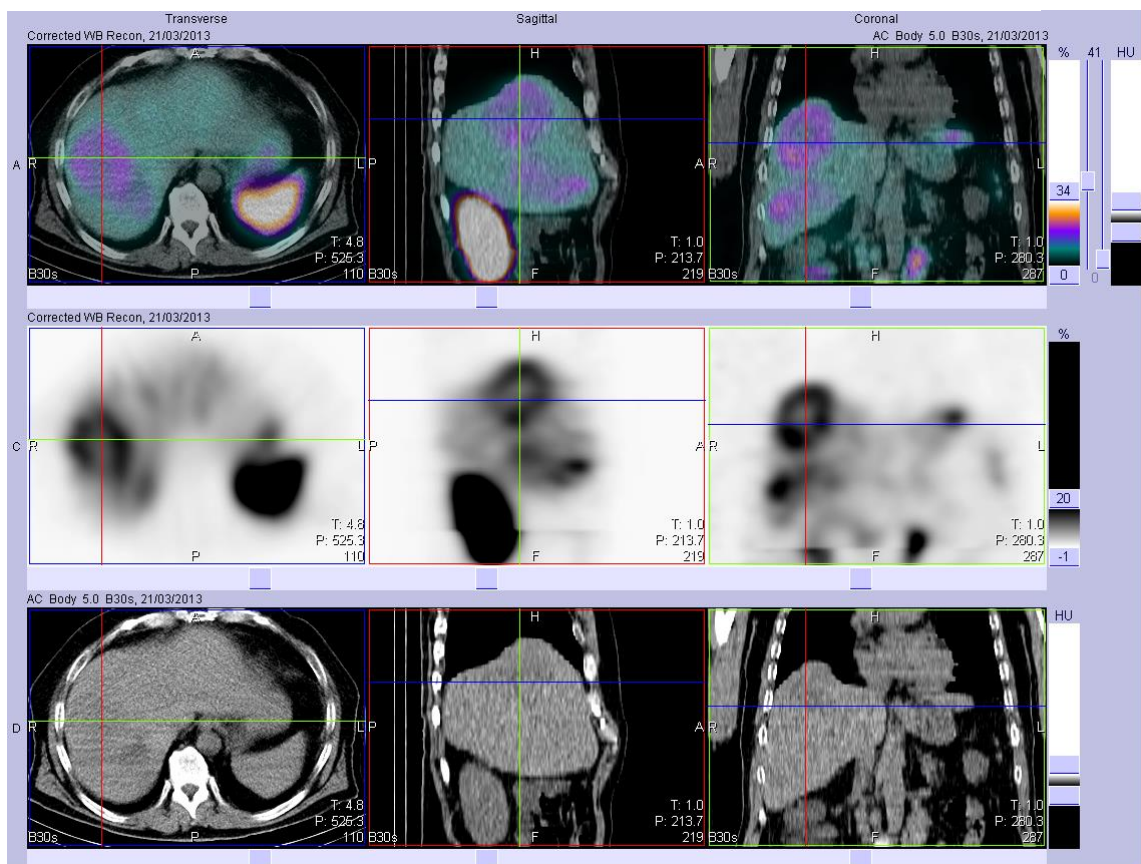
Muž, 1956, NET céka, A = 180MBq, 82kg

Pacientovi byl diagnostikován NET céka, lymfatických uzlin v radixu mesenteria, peritoneum a jater (bilaterálně). Z toho důvodu mu bylo doporučeno scintigrafické vyšetření, které následně podstoupil.

Radiofarmakum se fyziologicky vychytává ve štítné žláze, hypofýze, slezině, ledvinách a střevech. Jsou zde také přítomná ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka. Především v mesenteriu v blízkosti pravé ledviny, retroperitoneu u levé ledviny a paraaortálně v. s. uzlina. Ložiska lokalizovaná také v játrech.



Obrázek 2 Scintigrafie - přítomná ložiska neuroendokrinního původu



Obrázek 3- SPECT/CT - ložiska neuroendokrinního původu

## <sup>99m</sup>Tc - HYNIC-TOC

Radiofarmakum je komerčně nazývané jako tektrotyd. Pacienti, kteří jsou přecitlivělí na látku HYNIC-[D-Phe1, Tyr-3- oktreotid], nebo některou z pomocných látek nebo NaTcO<sub>4</sub>, by neměli tento typ vyšetření podstupovat. Také pro děti do 18let je přípravek nepřipustný. [17,18]

Příprava technecia probíhá v generátoru. To je zařízení, ve kterém dochází k přeměně mateřského radionuklidu na dceřiný. Mateřský radionuklid má obvykle mnohonásobně delší poločas přeměny. [16]

Pro přípravu technecia používáme <sup>99m</sup>Tc-<sup>99</sup>Mo generátor. Ten je tvořený chromatografickou kolonou (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) a adsorbovaným molybdenem amonným, elučním činidlem a vakuovanou lahvičkou pro eluát. Vše kromě elučního činidla a vakuové lahvičky je ukryté v olověném boxu. Molybden se přeměňuje na technecium ve formě technecistanového iontu. Ten se následně vymývá sterilním fyziologickým roztokem. Tímto způsobem získáme čisté technecium, které dále upravujeme dle typu vyšetření. [16]

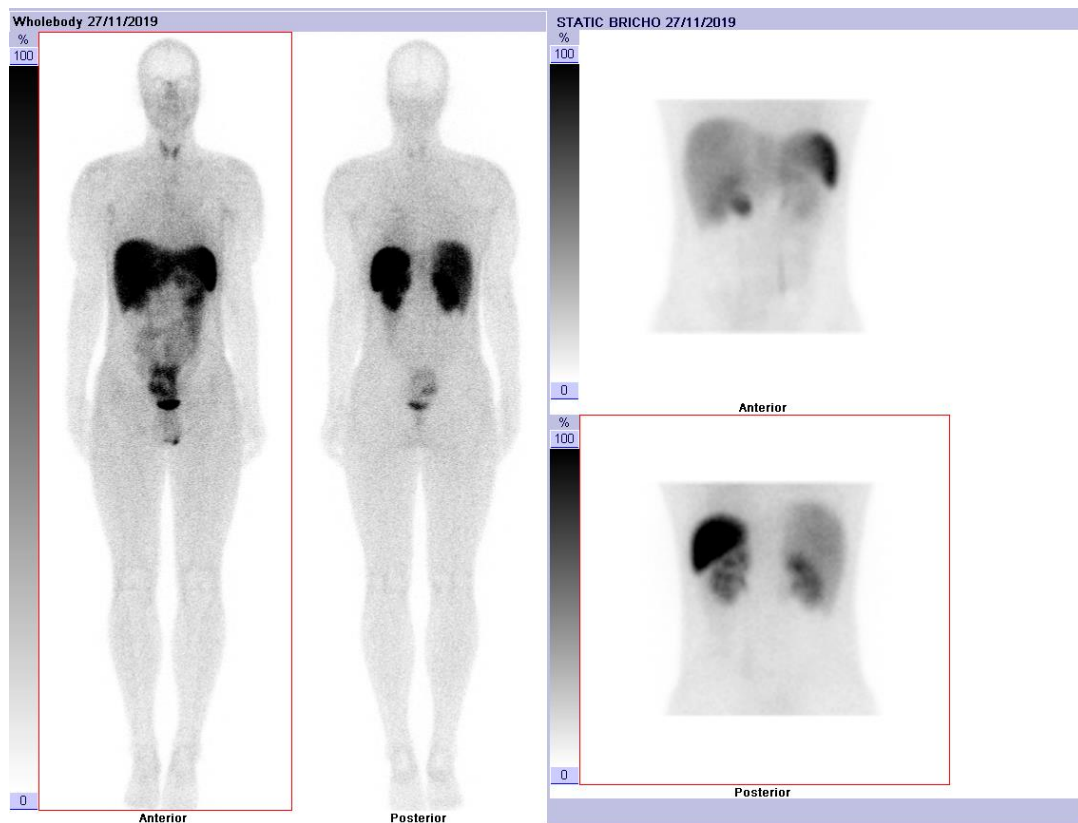
Po eluci, tzv. vymytí fyziologickým roztokem, dochází k neustálému navyšování aktivity <sup>99m</sup>Tc, až dosáhne maxima. Dochází k němu za 23h od poslední eluce a je to maximálně možný výtěžek z generátoru. V literatuře se můžete setkat s označením „molly cow“ Pokud eluční dobu zkrátíme, pochopitelně výtěžek se sníží. Doba použití generátoru se pohybuje okolo jednoho týdne. [16]

### **Snímky z vyšetření**

Muž, 2002, NET appendixu, A = 700MBq, 90kg

Pacientovi před 2 roky byl chirurgicky odstraněný appendix. Z důvodu ulceroflegmonózního zánětu appendixu. Po jeho odstranění byl histologem prokázán karcinoid gradu 1. Nyní má zvýšený chromatograninu (87) a občas

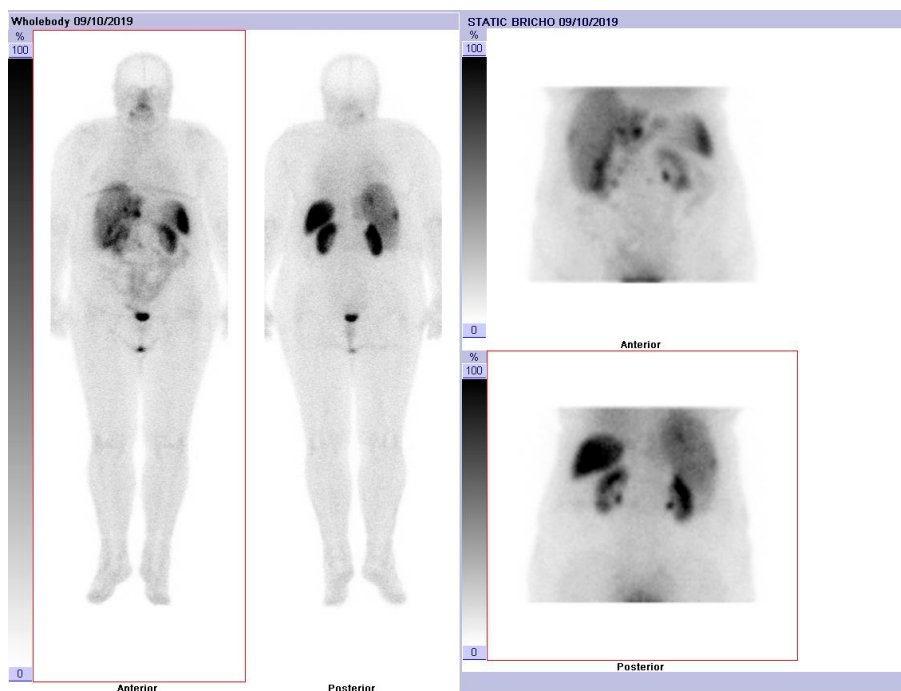
hraničně zvýšený krevní tlak (140/90). Z toho důvodu bylo pacientovi doporučeno podstoupit scintigrafické vyšetření. Na scintigramu je znázorněné fyziologické vychytávání radiofarmaka v játrech, slezině, ledvinách a ve střevech. Patrné je i vychytávání ve štítné žláze. Bez prokazatelné patologie.



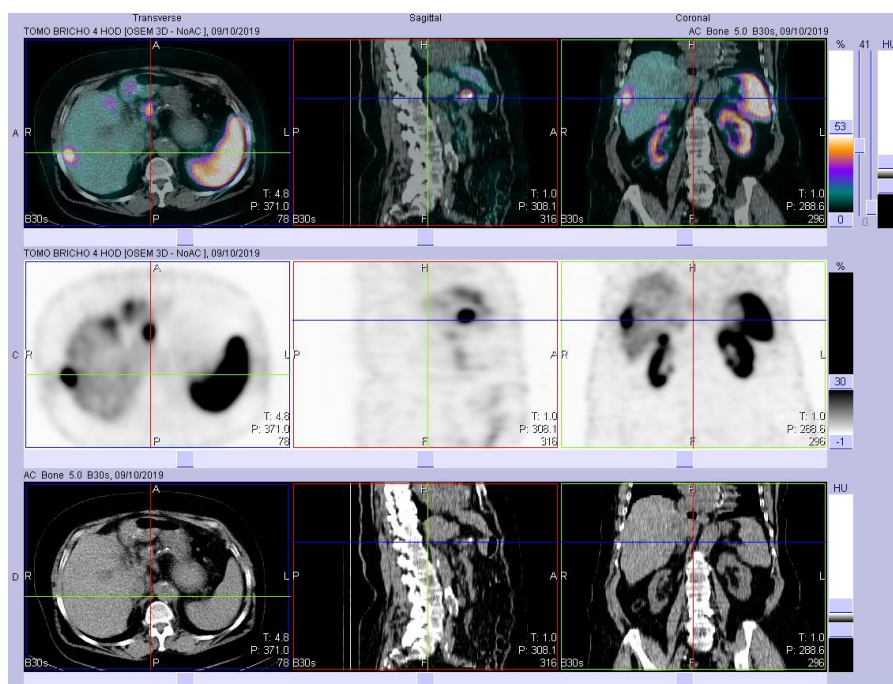
Obrázek 4- scintigrafie - fyziologická akumulace tektrotydu

Žena, 1936, NET neznámé, A = 700MBq, 60kg

Pacientovi byl před 2 roky diagnostikován NET gradu 1 s ložisky v játrech a postiženými nitrobuněčnými lymfatickými uzlinami. Od té doby užívá léčbu Somatulinem. Během této léčby pacient podstupuje každého půl roku kontrolní vyšetření. Radiofarmakum se vychytává fyziologicky ve slezině, ledvinách a střevech. Dále jsou zjevná vícečetná ložiska lokalizovaná v játrech a jedno v jaterním hilu, před duodenem, ve výši jaterní žily a na krku vpravo.



Obrázek 5- Scintigrafie – přítomná ložiska neuroendokrinního původu



Obrázek 6- SPECT/CT – přítomná ložiska neuroendokrinního původu

### <sup>99m</sup>Tc-depreotid

Firemním názvem NeoSpect se váže na subtypy somatostatinových receptorů 4 a 5. To je jeho značná nevýhoda, oproti tektrotydu. Tyto subtypy se v nádorových buňkách nevyskytují v takové koncentraci jako již zmiňovaný



subtyp 2. Příprava je stejná jako u vyšetření tektrotydem. Nejvyšší citlivost má tento typ vyšetření při podezření na nemalobuněčný karcinom plic. [16]

V oblasti plic se může použít pro odlišení maligní a benigní léze, nebo sloužit jako staging u plicních karcinomů. Na oblast GIT není vhodné z důvodu fyziologického vylučování radiofarmaka hepatobiliárním systémem. [15, 16, 14] V České republice není registrován a již se nepoužívá. [16]

### **3.3.2 Hybridní PET/CT, PET/MRI**

Pozitronovou emisní tomografii bychom hledali v dnešní době těžko jako samostatné zařízení. Má sice vyšší detekční schopnost, ale prostorové rozlišení pro přesnou lokalizaci nádoru je horší oproti počítačové tomografii (dále „CT“). Z tohoto důvodu se na poli nukleární medicíny v ČR setkáváme pouze s hybridní modalitou PET/CT a prozatím méně častou PET/MRI. [5, 15]

Kombinace těchto metod je zásadní, neboť jejich skloubením dostáváme informaci o strukturálních a funkčních změnách v těle člověka. Radiofarmaka, která používáme, musí být tvořena radionuklidem, který emituje pozitrony. [5, 15]

U nás nejrozšířenější radiofarmakum je  $^{18}\text{F}$ - FDG, které se fyziologicky vychytává ve tkáních s vysokou spotřebou glukózy (neuronech) anebo také patologicky v místech zánětu, nádoru či hůře diferencované neuroendokrinního nádoru. [5]

Účinnější metodou pro průkaz NET by mělo být zobrazování pomocí somatostatinových receptorů. V praxi to znamená radioaktivně značené somatostatinové analogy. U nás je dostupné jediné radiofarmakum, které obsahuje pozitronový zářič. Tím je SomaKit-TOC -  $^{68}\text{Ga}$ - (edotretid). [5, 15]



### **<sup>68</sup>Ga-edotreotid**

Radiofarmakum je vychytáváno především subtypy somatostatinových receptorů 2 a v menší míře subtypem 5. K tomuto typu vyšetření jsou indikováni především dospělí pacienti, u kterých byl již prokázán NET v oblasti gastrointestinálního traktu. Slouží tak k upřesnění lokalizace nádoru a případných metastáz. [19]

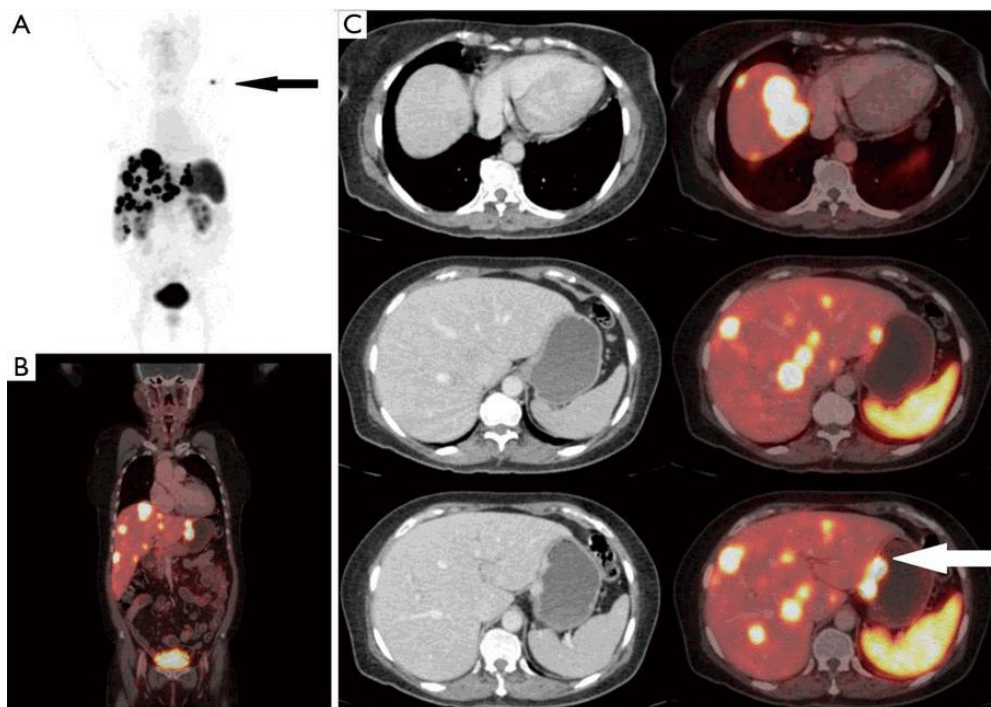
U pacientů s Cushingovým syndromem, je třeba stabilizovat jejich hladinu kortizolu v krvi. Pokud by se tak nestalo, mohlo by docházet ke zkreslení výsledku z vyšetření. [19]

Pro přípravu galia používáme <sup>68</sup>Ga - <sup>68</sup>Ge generátor. Nejde jako u technecia o pouhou eluci, u které získáme čistou formu technecia. Je nutné provést eluci chlorovodíkem, pro vznik chloridu gallitého. Ten stále obsahuje velké množství mateřského prvku. Z toho důvodu se gáliový eluát ještě upravuje ve specializovaných modulech (mikromodulech). Životnost tohoto generátoru je výrazně vyšší. U nás je to jediný pozitronový generátor dostupný na pracovištích. [19, 20]

### **Snímek z vyšetření**

Žena, 1959, NET žaludku, Aplikovaná aktivita a hmotnost neznáma

Indikace k vyšetření bylo objevení metastáz v játrech s neznámým primárním nádorem neuroendokrinního původu. Provedení vyšetření SomaKitem-TOC odhalilo primární nádor v malé křivatuře žaludku (bílá šipka), pozitivní přídatnou lymfatickou uzlinou a měkčotkáňovými metastázemi(černá šipka) [21]

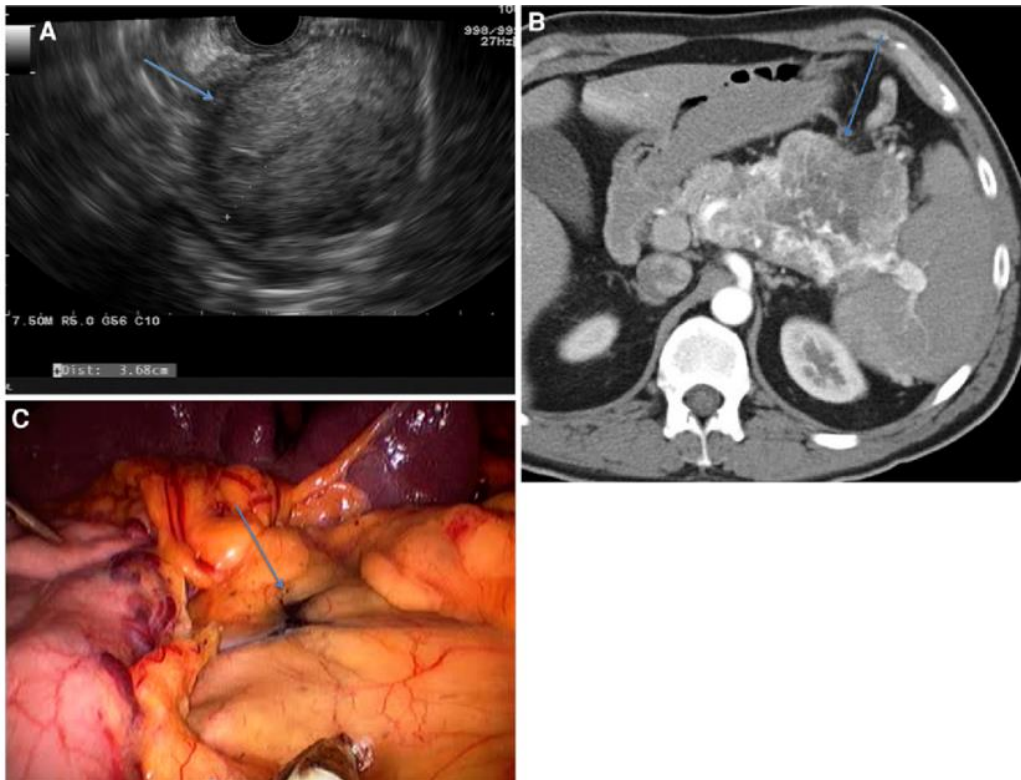


Obrázek 7 – SomaKit-TOC, zobrazení NET žaludku (21)

### 3.4 Zobrazení mimo nukleární medicínu

Radiodiagnostické metody umožňují podat přesnější informaci o umístění nádoru či případných metastázách. V porovnání s nukleární medicínou jsou zobrazené nádory obvykle větších rozměrů. Je to způsobené jejich bez příznakovým průběhem, který může trvat i řadu let. Po tu dobu nemusí způsobovat pacientovi žádné zdravotní problémy. [5]

Počítačová tomografie a magnetická rezonance nám po podání kontrastní látky jsou schopny zobrazit též cévní řečiště. Během arteriální fáze dochází k sycení cév, které rovněž krevně zásobují léze (nádory). Ty se nám potom na snímku zobrazují hyperdenzně, u magnetické rezonance hypersignálně. [5]



Obrázek 8 - Ultrazvuk, CT, endoskopie – PNET (22)

Obrázek č. (8) zobrazuje PNET. Na snímku A (endoskopický ultrazvuk) se nádor pankreatu zobrazuje jako dobře ohraničená hmota, která je uprostřed hyperechogenní. Při tomto vyšetření není možné odlišení adenokarcinomu pankreatu od akcesorní sleziny. Na snímku B (CT, arteriální fáze) se zobrazuje hypervaskulární masa (šipka), která obklopuje ocas pankreatu. Na snímku C (odlišný pacient, intraoperativní fotografie) šipka označuje marker (značení proběhlo přes EUS), který udává uložení nádoru, které následně sloužilo k jeho resekci.[22]

### 3.4.1 Ultrazvuk

U neuroendokrinních nádorů provádíme výhradně transabdominální ultrazvuk. Z toho vyplývá, že tento typ vyšetření se využívá pouze při podezření na GEP-NET, zejména afunkčních nádorů slinivky břišní.

V případě, že radiolog během transabdominálního ultrazvuku objeví v těle pacienta ložisko, je možné provést přímou transabdominální biopsii. Pořízený vzorek se následně pošle na patologii k histopatologickému vyšetření. [5]

Citlivost vyšetření se odvíjí od typu NET. Afunkční nádory se zpravidla na ultrazvuku zobrazují s vyšší senzitivitou, oproti funkční formě NET. Citlivost se zvyšuje i s rostoucí velikostí tumoru. [5]

CEUS je ultrazvuk prováděný za pomoci kontrastní látky. Ta umožňuje zobrazit mikrovaskularizaci uvnitř léze v pankreatu, nebo nám umožňuje detekci sekundárních nádorů endokrinního původu v játrech. Endosonografie (dále „CEUS-FNA“) je doplňková metoda, pomocí níž jsme schopni také provést biopsii a odlišit od sebe NET a adenokarcinom. Citlivost obou těchto metod by se měla pohybovat, dle studie Andersona MA a Paise, okolo 83 až 94%. [5]

Intraoperativní ultrazvuk (IOUS) může zvýšit citlivost vyšetření až na 95%. Je totiž v přímém kontaktu s cílovou oblastí. I přesto že se jedná o levnou vyšetřovací metodu bez radiační zátěže, je na druhou stranu časově náročná. [5]

#### **3.4.2 Magnetická rezonance**

K vyšetření používáme magnetickou rezonanci (dále „MRI“) o síle 1,5 nebo 3 Tesla. Náběr dat probíhá v těchto typech sekvencí - T1 a T2 vážené obrazy, které jsou s nebo bez potlačení tuku, diffusion weighted imaging (dále „DWI“) a postkontrastní dynamické zobrazení arteriální, venózní a odložené fáze. [5]

Ve většině případů se preferuje potlačení tuku z toho důvodu, že dochází k většímu kontrastu mezi parenchymem orgánu a primárním nádorem. Na T1 váženém obraze je léze hyposignální a na T2 váženém obraze je hypersignální. DWI se používá pro zjištění stupně diferenciace NET. Použitím kontrastní látky, která je tvořena hepatocyty, nebo kupfferovo buňky můžeme

diferenciálně odlišit léze v játrech, které mohou mít benigního či maligního charakteru. [5]

Tak jako u CT zde hraje klíčovou roli v zobrazení NET velikost a umístění lézí a efekt léčby. Může nastat, že během léčby dojde k fibromatozní změně parenchymu, který na snímkách zakryje např. jaterní metastázu, neboť budou mít obě tkáně stejný signál. Citlivost MRI se u PNET pohybuje až 94%, u GNET do 84%. [5]

Nevýhodou je ovšem poměrně rozsáhlá skupina daných omezení, kvůli kterým je nemožné provést vyšetření. Od banálních případů jako je nespolupráce pacienta či klaustrofobie, která je v dnešní době řešitelná podáním sedativ či jiných slabších medikamentů. Dále kardiostimulátor, který se vyrábí už MRI kompatibilní, implantáty z neznámého materiálu, nebo kovové náhrady MRI nekompatibilní atd. [5]

### **3.4.3 Počítačová tomografie**

Počítačová tomografie neboli CT je vysoce ceněná modalita. A to kvůli vysokému prostorovému rozlišení a rychlému provedení vyšetření. [5]

Pacienti by před vyšetřením měli být nalačno a pít vodu (p. os kontrastní medium). Slouží k oddálení žaludeční a střevní stěny. Iniciální scan bez kontrastu je důležitý pro zobrazení hypodenzních ložisek s kalcifikací. Často se jedná o primární nádory NET, např. plicní karcinoidy. [5]

Arteriální fáze se obvykle spustí se zpožděním 25-30 s od intravenózního podání KL. Právě při této akvizici dat, se zobrazí většina lézí neuroendokrinního původu hyperdenzně. Ke změně by mělo docházet v odložené venózní fázi. Ta se spouští se zpožděním 60-70 s. Při ní dochází k wash-outu, kdy ložisko hypodenzní. Pro zobrazení ložisek v tenkém střevě se používá negativní kontrastní činidlo podáno per os. [5]

Detekce primárního tumoru záleží na jeho velikosti. U PNET se citlivost zobrazení pohybuje okolo 57-94%. U GNET provádíme CT enteroklýzu. Zde se citlivost pohybuje okolo 85%. V neposlední řadě detekce metastáz primárně jaterních se citlivost vyšetření pohybuje okolo 44-82%. [5]

## 4 SPECIÁLNÍ ČÁST

### 4.1 Definice fyzikálních vlastností radionuklidů

Proto, aby bylo možné radionuklidy (dále „RN“) mezi sebou náležitě porovnat, je nutné si stanovit ideální radiofarmakum (dále „RF“) a přesně definovat kategorie, ve kterých budou hodnoceny. Řadíme mezi ně typ záření, poločas přeměny, energie a aktivita. Člověk by neměl také opomíjet náklady, které přicházejí s výrobou. Je stěžejní, aby tyto náklady byly, co možná nejnižší.

#### 4.1.1 Typ záření

Rozeznáváme základní druhy přeměny –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Alfa přeměna je také nazývaná jako proud heliových jader. Tyto částice jsou kladně nabitě.

Beta minus je dána emisí elektronů z jádra atomu. Beta plus naopak emisí pozitronu z jádra. Elektronový záchyt vzniká pohlcením elektronu z elektronového obalu jádrem. Dochází tak k přeměně na neutron. Prázdné místo pohlceného elektronu je nahrazeno některých elektronem z vyšší slupky. Následně dochází k vyzáření rozdílné energie vazebných energií elektronu ve formě charakteristického záření. Alfa a beta záření jsou částicová/korpuskulární typy záření. [16]

Gama přeměna je častým doprovodným jevem beta přeměny. Liší se od alfa a beta přeměny, neboť jde o elektromagnetické/fotonové záření. Vzniká u těch atomů, které nejsou v základním stavu, nýbrž stavu excitovaném. Pokud atom přechází z tohoto vzbuzeného stavu do stavu základního, přebytečná energie je vyzářena právě ve formě fotonového záření. [16]

Zaměříme-li se na jejich využití v nukleární medicíně, zjistíme, že např. částice alfa jsou vhodná pouze k terapii. Je to způsobené jejím krátkým dosahem ve tkáni. Řádově to jsou mikrometry, přičemž záleží na energii. Beta minus zářiče jsou rovněž využívány především při léčbě zhoubných nádorů.

Mají rovněž poměrně krátký dosah ve tkáních, řádově milimetry. Upřednostňuje se čistý beta zářič kvůli omezení radiační zátěže v okolí pacienta. Kombinace beta a gama zářiče je účelná, pokud chceme monitorovat průběh terapie zhoubného nádoru štítné žlázy. [16]

$\beta^+$  zářiče umožnily vznik pozitronové emisní tomografii, u nás dostupné v hybridní diagnostické modalitě PET/CT. Pozitrony mají sice jako elektrony krátký dolet ve tkáni, nicméně poté interagují s elektrony v obalu jiného atomu. Tomuto jevu se říká anihilace a vznikají při ní dva anihilační elektrony. Každý o energii 511keV. Na detekci těchto vysokoenergetických fotonů je založená metoda PET. [16]

Zářiče gama jsou využívány v diagnostice, jak in vivo, tak i u většiny in vitro vyšetření. V in vivo dochází ke dvěma jevům. První nám slouží k detekci fotonů, které pronikají vyšetřovaným pacientem a jsou detekovány mimo tělo. Druhá část je absorbována tkání a způsobuje pacientovi radiační zátěž. Z důvodu minimalizace radiační zátěže se doporučují radiofarmaka, která jsou čistými gama zářiči. Kombinace beta a gama zářiče by zátěž zbytečně navyšovala. [16]

#### **4.1.2 Poločas přeměny**

Radionuklidy jsou specifické tím, že se jedná o nestabilní prvky, které se rozpadají a přeměňují na prvky stabilní. Charakteristický pro každý radioizotop je diferenciální poločas přeměny. Ten udává dobu, za kterou se ve vzorku přemění právě polovina všech radioaktivních jader. [16]

V diagnostice se používají radionuklidy s krátkým poločasem přeměny. U in vitro vyšetření je délka poločasu přeměny od několika desítek sekund až několik hodin. In vivo vyšetření je založené na RN s delším poločasem přeměny od stovek hodin po řádově několik dní. [16]

Poločas by měl být zároveň dostatečně dlouhý, aby časově odpovídal přibližné době vyšetření, u kterých sledujeme dynamické děje v organismu.



Můžeme také hodnotit vychytávání radiofarmaka jednotlivými tkáněmi a následně je porovnat mezi sebou nebo hodnotit jejich vyplavení z organismu. [16]

Pokud by byl jejich poločas rozpadu příliš krátký, nebylo by možné z nich RF vyrobit. Naopak dlouhý poločas přeměny by nadměrně radiačně zatěžoval pacienta. [16]

Proto ideální radiofarmakum, je to, které je možné připravit na oddělení nukleární medicíny bez nutnosti jeho transportu. Tyto RN mají poločas kratší než několik hodin a připravují v generátorech. V ČR rozeznáváme tři typy diagnostických generátorů  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{81}\text{Rb}$ - $^{81\text{m}}\text{Kr}$  a  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$ . [16]

#### 4.1.3 Energie

V soustavě SI je jednotkou energie joule (J). Pro porovnání energií záření, je používána vedlejší jednotka eV (elektronvolt). Převodní vztah je roven  $1\text{eV} = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ J}$ . Častěji jsou použity násobné keV (kiloelektronvolt) nebo MeV (megaelektronvolt). [16]

Diagnostický zářič by měl mít energii v rozmezí od 30keV do několika set keV. Nízké energie by byly příliš pohlcovány tkání pacienta a zvyšovaly by jeho radiační zátěž. Vysoké energie by naopak zhoršovaly kvalitu provedeného vyšetření. Fotony by byly natolik pronikavé, že by snadno procházely stíněním detektorů, septy kolimátorů a i scintilačním krystalem. Nedocházelo by ke správnému selektování vhodných fotonů a tím by se snížila rovněž citlivost detektorů. U scintigrafie se pohybujeme nejčastěji v rozmezí energie 100-200keV. PETová zářiče mají jasně danou energii 511keV. [16]

Léčba beta zářiči není nijak zvláště ohraničená, zde se bavíme o energiích samozřejmě vyšších – od několika set keV do 2,7MeV. [16]

#### 4.1.4 Aktivita

Aktivita je střední počet přeměn daného vzorku radionuklidu za jednotku času. Její jednotkou je 1 Becquerel (Bq). Ten odpovídá jedné přeměně za jednu sekundu. Používané jsou opět jednotky násobné – kBq, MBq, GBq. Dřívější jednotka byla pojmenována na počest ženy, která zasvětila svůj život vědě, Marii Curie. S touto jednotkou se lze stále setkat, zvláště pak ve starší literatuře. Převodní vztah je  $1\text{Ci (curie)} = 37\text{GBq}$ . [16]

Vyšších aktivit se dostává v léčebné sféře nukleární medicíny. Zde se může jejich aktivita pohybovat řádově až do jednotek GBq. Diagnostické zariadení mají aktivitu poněkud nižší. Zde se pohybuje v rozsahu kBq až po stovky MBq. [16]

Aktivita klesá exponenciálně v závislosti na čase dle přeměnového zákona. Za jeden fyzikální poločas klesne na polovinu, za 2 poločasy na čtvrtinu a za 3 na osminu atd. Od toho jsou odvozené principy radiační ochrany. Proto pokud je pacient naaplikovaný vyšší aktivitou, je vhodné brát zvýšený zřetel na principy ochrany – vzdálenosti, stíněním a časem. [16]

#### 4.1.5 Efektivní dávka

Pro určení pravděpodobnosti pozdních účinků ionizujícího záření (dále „IZ“) je stěžejní efektivní dávka. Efektivní dávka je definována jako součet součinů tkáňových váhových faktorů  $w_T$  a ekvivalentních dávek  $H_T$  v jednotlivých orgánech a tkáních.

Jejím výpočtem jsme schopni porovnávat radiační zátěž z jednotlivých vyšetření. [16]

$$E = \sum w_T * H_T$$

Tkáňové váhové faktory jsou dané odlišnou citlivostí orgánů a tkání na IZ. Jejich součet je roven 1,0. Jednotkou efektivní dávky je Sv, v diagnostice se používají nižší jednotky mSv. [16]

Lidské tělo je během vyšetření ozářeno nestejně, tzn., že některé tkáně nebo orgány mohou obdržet vyšší dávku. Tkáně a orgány jsou členěny na ty, které jsou citlivé vůči IZ (radiosenzitivní) a na ty, které jsou vůči IZ odolné (radiorezistentní). [16]

Protože stochastické účinky jsou bezprahové, tzn., že se při jakékoliv dávce mohou projevit, je důležitá znalost efektivní dávky, aby mohla být provedena opatření pro zajištění ochrany před těmito účinky. [16]

## 4.2 Fyzikální vlastnosti radionuklidů používaných při somatostatínové receptorové scintigrafii

Tabulka 1 - Fyzikální vlastnosti RN

RN	aktivita	poločas rozpadu	typ záření	energie
<sup>99m</sup> Tc	700MBq	6 hodin	γ zářič	140keV
<sup>111</sup> In	180MBq	67h	γ zářič + el. záchyt	245keV, 171keV
<sup>68</sup> Ga	200MBq	67, 71min	β+ zářič	511keV

Z tabulky vyplývá, že jsou zde zastoupená dvě SPECTová a jedno PETové RF, odvozeno od typu záření. Kdy <sup>68</sup>Ga je pozitronový zářič, <sup>99m</sup>Tc je gama zářič a <sup>111</sup>In je kombinovaný gama-beta zářič.

Jejich aplikovaná aktivita se pohybuje v řádu stovek MBq. <sup>99m</sup>Tc má aktivitu 700MBq, <sup>111</sup>In má aktivitu 180MBq a <sup>68</sup>Ga má aktivitu 200MBq. Energie záření lze dělit na jednosložkové a dvousložkové. Jednosložkové jsou <sup>68</sup>Ga o energii 511keV a <sup>99m</sup>Tc o energii 140keV. Dvousložkové je <sup>111</sup>In o energiích 245keV a 171keV.

Poločas přeměny je různorodý, RN dělíme na krátkodobé a dlouhodobé. Krátkodobé jsou  $^{68}\text{Ga}$  s poločasem 67,71 min a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  s poločasem 6 hodin. Dlouhodobé je  $^{111}\text{In}$ , který má poločas 67 hodin.

### 4.3 Cena radiofarmak

Jeden ze stěžejních bodů ve výběru radiofarmaka je také cenová dostupnost. Data jsou přejímána z veřejně dostupných dokumentů Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále „SÚKL“). Zaměřuji se především na popis SomaKitu, který je na našem území novým radiofarmakem zavedených do klinického provozu teprve minulý rok.

Tabulka 2- úhrada za 1MBq RF

RF	kalkulovaná cena RF [kč]	čas RF (kč)	vybavení (kč)	režie (kč)	úhrada (kč)
Octreoscan	232,8	3,48	2,75	2,98	242,01
Tektrotyd	17,43	0,47	1,15	0,4	19,45
SomaKit	228,16	2,15	4,39	2,33	237,03

Z tabulky č. 2 lze vyčíst, že finanční náklady se u jednotlivých RF výrazně liší a jsou do jisté míry ovlivňovány řadou faktorů, jako jsou (materiálové náklady, biologická kontrola, nárůst mezd atd.). Celková úhrada je zde v tabulce uvedena pro 1MBq.

Tabulka 3- cena za 1 vyšetření

RF	Aktivita	1MBq (Kč)	1 vyšetření (Kč)
Octreoscan	190	242,01	45 981,90
Tektrotyd	700	19,45	13615,00
SomaKit	200	237,03	47406,00

Cena za jedno vyšetření je vypočtená přes údaj 1MBq \* aplikovaná aktivita. Cena za 1 vyšetření octreoscanem je 45 952 Kč, tektrotydem je 13 601 Kč, somakitem je 45 632 Kč.

## 5 VLASTNÍ PRAKTICKÁ ČÁST

V této části mé bakalářské práce jsem se zaměřila na sběr dat pomocí dotazníku (viz příloha 1), který je zaměřen na dostupnost zobrazení neuroendokrinních tumorů pomocí RF pro somatostatinovou receptorovou scintigrafii. V rámci semestrálních praxí ve Fakultní nemocnici Plzeň (dále „FN Plzeň“), Fakultní nemocnici Motol (dále „FN Motol“) a Všeobecná fakultní nemocnice (dále „VFN“) v Praze jsem se seznámila s provedením vyšetření pomocí mnou posuzovaných RF. Sběr dat pro zhodnocení radiační zátěže a výčtu nejčastějších indikací k vyšetření byl proveden ve VFN v Praze.

## 6 METODIKA

Dotazníkové šetření se věnovalo dostupnosti radiofarmak v České republice. Dotazník jsem dne 14.04 2020 rozeslala na 43 oddělení nukleární medicíny. Do 12.05 2020 na něj reagovalo 25 pracovišť, z čehož 9 tento typ vyšetření neprovádí. Proto, abych měla možnost vytvořit přehled ve formě mapy České republiky, jsem dohledala přes nemocniční internetové stránky, jaká radiofarmaka se používají na zbývajících pracovištích, které mi dotazník nevyplnily (18). Otázky v dotazníku byly také zaměřené na zjištění roku zavedení jednotlivých radiofarmak do klinického provozu a počet vyšetření daným radiofarmakem za rok 2019. Součástí byly i otázky vypisovací týkající se preference daného radiofarmaka.

Ve FN Motol používají kamery Symbia S nebo hybridní gamakamery Symbia T a I firmy Siemens, které jsou vybaveny kolimátory pro nízké energie s vysokým rozlišením (LEHR) při použití  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotydu a kolimátory pro střední energie (MELP) při vyšetření pomocí  $^{111}\text{In}$ -Octreoscanu. Ve VFN v Praze se uvedená vyšetření provádí pomocí gamakamer INFINIA, INFINIA HAWKEYE a INFINIA HAWKEYE 4 od výrobce GE Medical Systems MR. Používané kolimátory jsou MEGP. Ve FN Plzeň používají PET/CT Biograph mCT-X 4R a PET/MRI Biograph mMR (3 Tesla) od firmy Siemens.

Vyšetření po aplikaci jednotlivých radiofarmak se provádějí následujícím způsobem:

### **Octreoscan**

#### **Příprava**

Pokud pacient podstupuje některou z terapií somatostatinovými analogy, je nutné její vysazení po určitou dobu. U sandostatinu by to mělo být na 3 dny. U lanreotidu na 3 týdny a u somatulin na 6 týdnů. [17]

Pacient by den před vyšetřením měl jíst pouze lehčí stravu. V den vyšetření by měl být nalačno. Dovoleno je pít. Zvýšit svůj příjem tekutin se doporučuje hlavně po aplikaci radiofarmaka. To aplikujeme intravenózně. Po prvním snímání se může pacient najíst. [17]

Následně je pacient poslán se vymočit a požádán, aby si odložil veškeré kovové věci (pásky s kovovými přezkami), řetízky, kovové mince, náušnice. Ty by na výsledných snímcích vytvořili artefakty a zhoršili by kvalitu celého zobrazení. Následně se pacient položí na záda a stáhne si do poloviny steh své kalhoty. [17]

### **Provedení vyšetření**

K akvizici používáme kolimátor pro střední energie MELP a dále máme nastavené 2 fotopíky (A, B). Fotopík A má energii 274keV a fotopík B energii 172keV.

První snímání provádíme po 4 až 6 hodinách od aplikace. Je to statika v oblasti břicha a pánve a následný SPECT ve shodné oblasti. Náběr impulsů provádíme v předozadní i obou bočných projekcích. Vyšetření trvá zhruba 10 minut, nebo se ukončí po nasbírání 1000 kcts (time of counts). Jedná se o počet nasbíraných impulsů. [17]

Druhé snímání provádíme za 24 hodin. Tentokrát jde o statiku v oblasti břicha a pánve nebo celotělové snímání (dále „WB“) v rozsahu od vertexu po inuiny a doprovodný SPECT, nebo SPECT/CT. O tom, který postup se zvolí, rozhoduje v zásadě lékař.

Poslední snímání může být provedeno za 48 hodin. O tom, zda se provede, rozhoduje pouze lékař. [17]

### **Tektrotyd**

### **Příprava pacienta**

Pokud je pacient léčen somatostatinovými analogy, je důležité, aby je před vyšetřením vysadil. Léčbu oktreotidem neužíval podobu 3 dní a somatulin aplikovaný sc., vynechal po dobu 6 týdnů. [18]

Tak jako u ostatních typů vyšetření je důležité po aplikaci RF zvýšit příjem tekutin. Protože použité radiofarmakum má dlouhý poločas rozpadu, je vhodné to dodržet alespoň 2 až 3 dny, kdy dojde ke zmenšení jeho aktivity na polovinu.

Protože je zde jedna z možných indikací NET v oblasti gastrointestinálního traktu, pacientovi podáme laxativa. Zamezíme jeho podání v případě, pokud pacient trpí průjmem. [18]

Před vyšetřením je pacient poslán se vymočit a požádán, aby si odložil veškeré kovové věci (pásky s kovovými přezkami, řetízky, kovové mince, náušnice). Ty by na výsledních snímcích vytvořili artefakty a zhoršili by kvalitu celého zobrazení. Následně se pacient položí na záda a stáhne si do poloviny stehy své kalhoty. [18]

### **Provedení vyšetření**

K akvizici používáme kolimátor pro nízké energie LEHR a dále máme nastavený fotopík o energii 140keV.

První snímání provádíme po 1 až 2 hodinách od aplikace. Jde o statiku a SPECT v oblasti břicha. Náběr impulsů provádíme v předozadní i obou bočních projekcích. Vyšetření trvá zhruba 5 minut. [18]

Za 4 hodiny se provádí celotělové snímání (WB) SPECT, nebo SPECT/CT v oblasti, kterou určí lékař. Tzn., že se udělá celotělová scintigrafie a následně SPECT hlavy, krku, hrudníku a břicha. Dále záleží na lékaři, kterou oblast chce doplnit CT vyšetřením. [17]

### **Somakit**

### **Příprava pacienta**



Pokud pacient užívá léčbu somatostatinovými analogy, mělo by se vyšetření provést před jejím dalším podáním. Mohlo by totiž docházet ke snížení afinity somatostatinových receptorů. Z toho důvodu by nález mohl být zkreslený. [19]

Pacient přichází na vyšetření nalačno. Před jeho začátkem by měl vypít 1000 ml Mannitolu, zavede se mu kanyla pro aplikaci KL a také aplikuje RF. Tak jako u ostatních typů vyšetření je vhodné po aplikaci RF zvýšit příjem tekutin. [19]

Před vyšetřením je pacient poslán se vymočit a požádán, aby si odložil veškeré kovové věci (pásky s kovovými přezkami, řetízky, kovové mince, náušnice). Ty by na výsledných snímcích vytvořili artefakty a zhoršili by kvalitu celého zobrazení. Následně se pacient položí na záda a stáhne si do poloviny stehy své kalhoty. [19]

### **Provedení vyšetření - PET/CT**

První snímání provádíme po 50 až 90 minutách od aplikace. Jde o celotělové snímání (WB) od baze lební po inquiny. Začíná se zhotovením CT. První provádíme topogram. Následně provedeme snímání v arteriální a venózní fázi za podání jodové KL rychlostí 3 ml/s. Následně z axiálních řezů zrekonstruujeme sagitální a koronální rovinu. Následně se provádí PET obvykle 6 stolů tzv. BEDS. Jedna postel trvá zhruba 2,5 min. Doba vyšetření se pohybuje okolo 20-30 minut. Následně se provádí iterativní rekonstrukce. [ 19]

### **Provedení vyšetření - PET/MRI**

První snímání provádíme po 50 až 90 minutách od aplikace. Akvizice dat probíhá technikou step and shoot. Rozsah celotělového snímání odpovídá rozsahu od baze lební po inquiny. Simultánní náběr dat probíhá v 5 polohách

skanování. Délka jedné polohy je 3- 5 min, po tu dobu se nabírá MR sekvence se současnou akvizicí PET. Délka vyšetření se odhaduje na zhruba 45min až 1 hodinu. [19, 23]

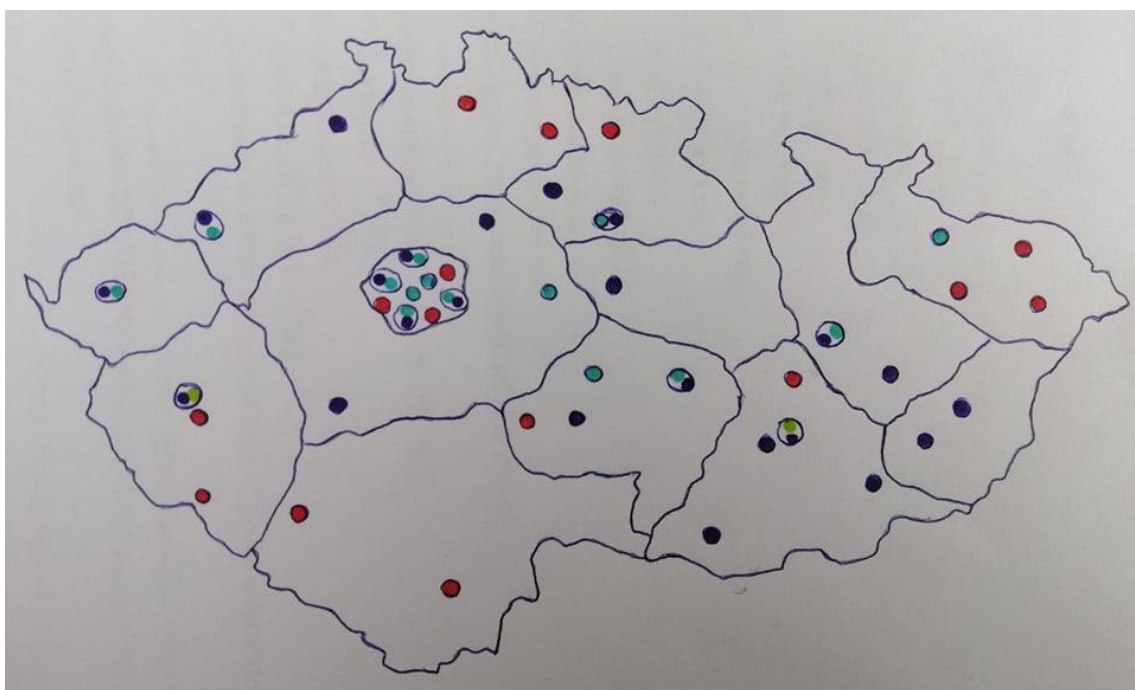
Soubor pacientů byl vytvořen z 20 po sobě jdoucích pacientů ve VFN v Praze vyšetřených v roce 2019.

## 7 VÝSLEDKY

### 7.1 Dotazník – Dostupnost radiofarmak ČR

Výstupem dotazníkového šetření je především mapa České republiky (dále „ČR“) znázorňující zastoupení jednotlivých radiofarmak na pracovištích nukleární medicíny.

- Nemocnice, kde tento typ vyšetření neprovádí – jsou červené
- ty, kde se provádí vyšetření Tektrotydem – jsou mentolově zelené
- ty, kde se provádí vyšetření Octreoscanem – jsou fialové
- ty, kde se provádí vyšetření SomaKitem – jsou olivově zelené



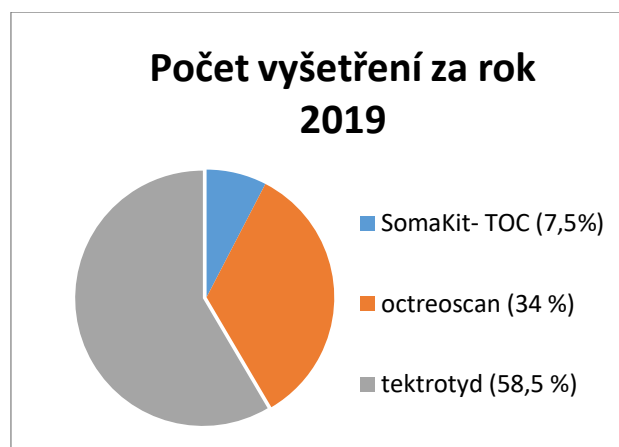
Obrázek 9 - Zastoupení jednotlivých RF v ČR

Z mapy jasně vyplývá, že z celkového počtu 43 oddělení nukleární medicíny jich je 28, které provádí somatostatinovou receptorovou scintigrafii (dále „SRS“), 5 pracovišť používá pouze tektrotyd, 12 pracovišť používá pouze octreoscan, 2 pracoviště, somakit nebo octreoscan a 9 pracovišť, která volí mezi tektrotydem nebo octreoscanem. V Libereckém a Jihočeském kraji tento typ vyšetření neprovádí.

Další data uvedená v tabulce č. 4 zahrnují údaje z 16 pracovišť, která vyplnila dotazník a vyšetření provádí. Dalším výstupem je graf, který se týká orientačního počtu vyšetření jednotlivými radiofarmaky za rok 2019. Tento typ grafu jsem zvolila proto, aby bylo názornější jakou část z celkového počtu (643) vyšetření je prováděna jednotlivými radiofarmaky.

Tabulka 4- počet vyšetření danými RF

pořadí	nemocnice	Radiofarmaka			počet vyšetření
		O	T	S	
1.	FNKV	0	44	0	44
2.	KKN, a.s.	2	5	0	7
3.	ONMSNO	0	17	0	17
4.	ÚVN	20	2	0	22
5.	MOÚ	32	0	29	61
6.	FN Motol	1	73	0	74
7.	FN HK	21	49	0	70
8.	nem. HB	0	26	0	26
9.	UH nem.	5	0	0	5
10.	MnÚnL	23	0	0	23
11.	FNO	1	88	0	89
12.	OnK	0	21	0	21
13.	VFN	66	11	0	77
14.	FNP	5	0	20	25
15.	CNMP	0	40	0	40
16.	Chn	42	0	0	42
Celkem		218	376	49	643



Graf 1 - Počet vyšetření za rok 2019

*KKN - Krajská karlovarská nemocnice, a. s., nem. HB - nemocnice Havlíčkův Brod, UH nem. – uherskohradištská nemocnice a.s., MnÚnL – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, FNO – fakultní nemocnice Olomouc, OnK-oblastní nemocnice kolín, FNP – FN Plzeň, CN*

Nejvíce je zde zastoupený tektrotyd s 58,5 % a se svými 376 vyšetřeními. Octreoscan je zde zastoupený s 34 % se svými 217 vyšetřeními. Nejméně je zde zastoupen somakit s 7,5 % a se svými 49 vyšetřeními.

## Octreoscan – zavedení do klinického provozu

Octreoscan bylo první RF, které se začalo v souvislosti s NET problematikou používat. Není proto divu, že jeho výskyt v českých nemocnicích sahá tudíž do konce 20. století. Prvně ho uvedli do klinického provozu ve Fakultní nemocnici Hradci Králové (dále „FNKV“) a Slezská nemocnice v Opavě (SNO) roku 1996. O rok později jej začala používat Oblastní nemocnice Kolín. Následující rok jej začali používat také ve FN Motol. Masarykův onkologický ústav (dále „MOÚ“) v Brně jej zavedl do provozu v roce 2000. Karlovarská krajská nemocnice se začlenila roku 2003. V roce 2004 jej zavedli i na Fakultní nemocnici Královské Vinohrady (dále „FNKV“) v Praze. V roce 2005 se připojili další dvě nemocnice a to VFN a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem. O 3 roky později, tzn. v roce 2008, se začal používat také ve FN Plzeň a nemocnici v Havlíčkově Brodě. Dále se připojily v roce 2010 další 2 nemocnice a to Pardubická a Zlínská. V roce 2015 přibyly poslední a to Centrum nukleární medicíny (dále „CNM“) a Ústřední vojenská nemocnice (dále „ÚVN“) v Praze.

Tabulka 5- Zavedení octreoscanu na oddělení

Rok	nemocnice
1996	FNHK, SNO
1997	Oblastní nemocnice Kolín
1998	FN Motol
2000	MOÚ v Brně
2003	Karlovarská krajská nemocnice Karlovy Vary
2004	FNKV
2005	VFN, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
2008	FN Plzeň, nemocnice v Havlíčkově Brodě
2010	Nemocnice Pardubice a Zlín
2015	CNM, ÚVN

## Tektrotyd – zavedení do klinického provozu

První nemocnice, které začaly využívat tektrotyd, byla FN Motol, FNKV a nemocnice v Havlíčkově Brodě. Stalo se tomu tak v roce 2011. V následujícím roce 2012 se k nim přidala Fakultní nemocnice Olomouc (dále „FNO“). Další rok se přidala SNO. V roce 2014 následovala FNHK. O rok později CNM v Praze. V roce 2017 přibyla Oblastní nemocnice Kolín. Další rok se k nim připojila Karlovarská krajská nemocnice. A minulý rok tuto sestavu doplnila VFN.

Tabulka 6- Zavedení tektrotydu na oddělení

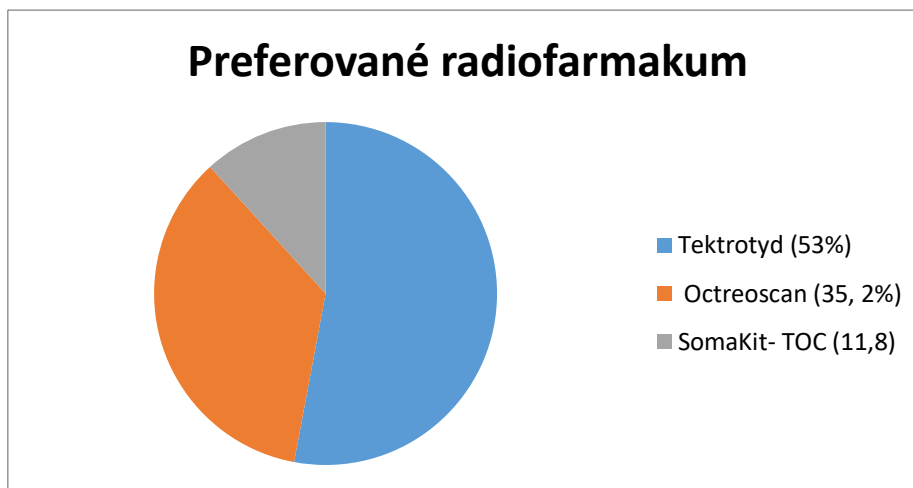
Rok	nemocnice
2011	FN Motol, FNKV, nemocnice v Havlíčkově Brodě
2012	FNO
2013	SNO
2014	FNHK
2015	CNM v Praze
2017	Oblastní nemocnice Kolín
2018	Karlovarská krajská nemocnice Kolín
2019	VFN

## SomaKit-TOC – zavedení do klinického provozu

Největší senzací pro vyšetření NET na bázi analogů somatostatinových receptorů je nepochybně SomaKit. Česká republika se může pyšnit hned dvěma pracovišti (MOÚ a FN Plzeň), kde se používá. Jak je z grafu zjevné, obě pracoviště jej zavedli ve stejném roce a to roku 2019.

## Preference radiofarmaka na pracovištích

Jsem toho názoru, že pouhý sběr dat zastoupení jednotlivých radiofarmak ve všech zdravotnických zařízeních, by nebyl úplný. Neboť valná většina nemocnic používá octreoscan, tektrotyd nebo somakit z určitého důvodu. Jednotlivé zastoupení preferovaného RF je znázorněno ve výšečovém grafu.

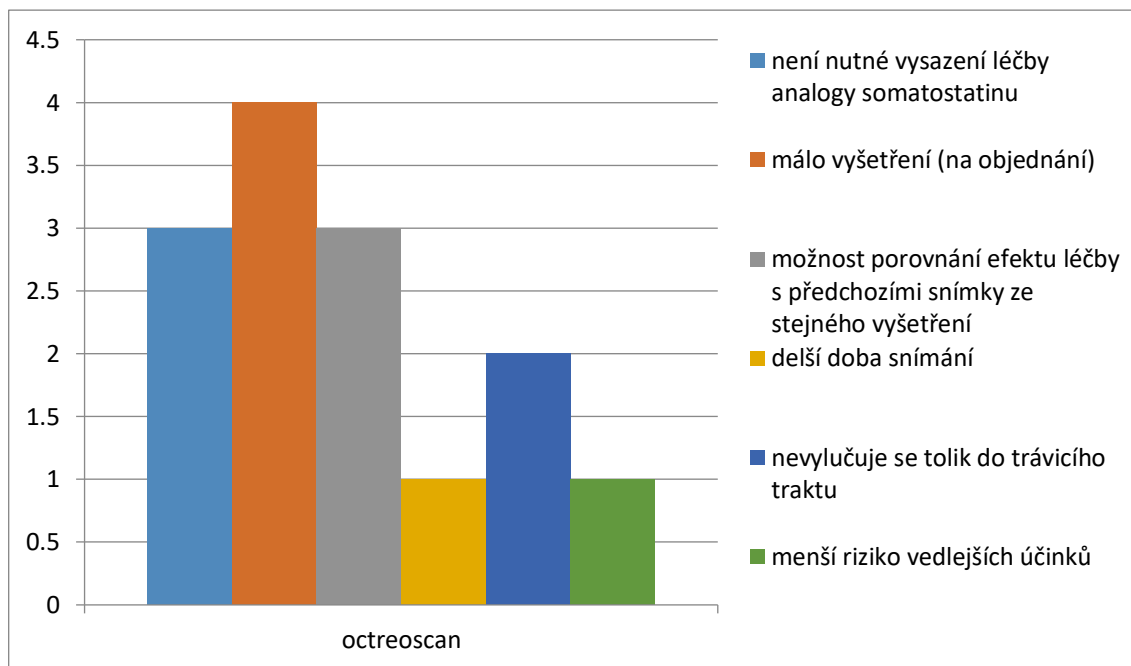


Graf 2- Preferované radiofarmakum

Z grafu je patrné, že je z celkového počtu vyšetření je nejvíce zastoupený Tektrotyd (8), dále Octreoscanu (6) a SomaKitu- TOC (2). Dále jsem shrnula odůvodnění jednotlivých nemocnic, která jsem rozdělila do 3 skupin, dle preferovaného radiofarmaka. Následně vytvořila 3 grafy, ve kterých jsem se snažila tyto nasbírané skutečnosti rozdělit do kategorií.

#### Octreoscan

- Pacienti, kteří jsou na léčbě analogy somatostatinu a měli vstupní vyšetření octreoscanem mají kontrolní vyšetření též octreoscanem z důvodu srovnání. Noví pacienti jsou vyšetřováni tektrotydem.
- Mnoho vyšetření na našem oddělení není, spíše používáme PET
- Umožňuje delší dobu snímání, dále není nutné vysadit léčbu analogy somatostatinu. Má nižší riziko vedlejších účinků. Nevylučuje se příliš do trávicího traktu.

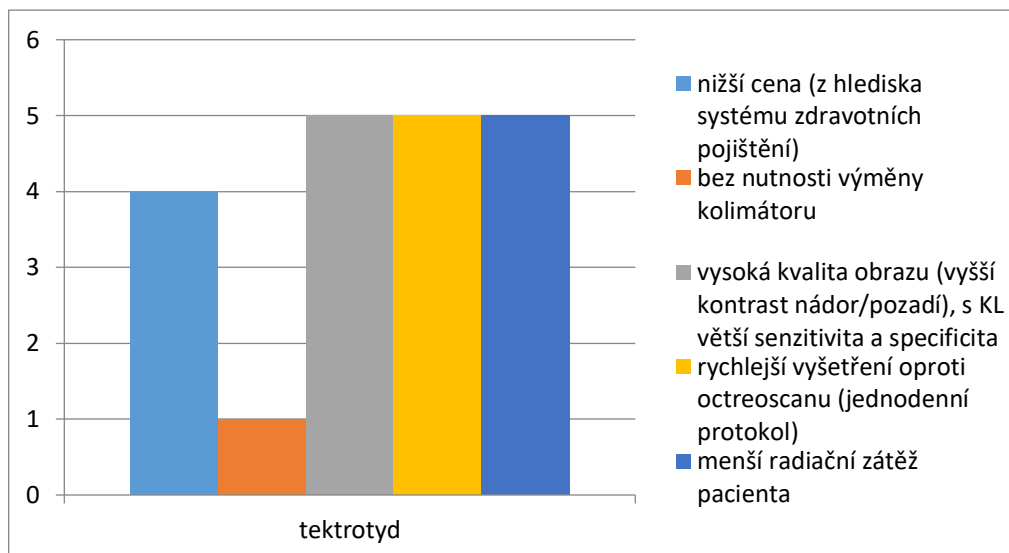


Graf 3- Odůvodnění preference Octreoscanu

## Tektrotyd

- Značí se  $^{99m}\text{Tc}$ , což znamená nižší radiační starosti s odpadem a pohodlnější snímkování (bez výměny kolimátorů, vyšetření obvykle trvá maximálně 1 den), nižší cena.
- Vysoká kvalita obrazu, rychlejší proveditelnost vyšetření v porovnání s ostatními
- Větší kontrast nádor/pozadí, menší radiační zátěž pro pacienta, při SPECT/CT s kontrastem větší senzitivita i specifická vyšetření nežli octreoscan. PET radiofarmaka bych preferoval, nemáme PET a dostupnost radiofarmaka je omezená.
- Tektrotyd, srovnatelně přesné vyšetření, rychlejší, s menší radiační zátěží pacienta radiační zátěží a levnější pro systém zdravotních pojištění.
- tektrotyd - nižší radiační zátěž, jednodenní protokol





Graf 4- odůvodnění preference Tektrotydu

### SomaKit-TOC

- radiační zátěž, kvalita zobrazení, distribuce RF

### Důvod zrušení vyšetření Octreoscanem na pracovištích

Zamyšlení se nad touto problematikou bylo zformulováno do jedné z otázek, která byla součástí dotazníkového šetření. Iniciátor toho všeho bylo zjištění, že pracoviště, na kterém jsem měla sbírat data od listopadu/prosince 2019, trvale přešlo na tektrotyd. Odpovědi od pracovišť jsem opět uvedla v bodech.

- Cena
- indikace k vyšetření jsme neomezili, jen klesl jejich počet na minimum
- Vyšší radiační zátěž, vyšší cena, nutnost objednání pro každého pacienta ( $^{99m}\text{Tc}$  máme stále), menší komfort pro pacienta i pracovníky při snímkování (2-3 dny + výměna kolimátorů), skladování odpadu.
- nižší kvalita obrazu, časová náročnost, radiační zátěž
- dostupnost somakitu

## 7.2 Radiační zátěž

V tabulce č. 7 jsou uvedené odhady efektivních dávek pro jednotlivá RF, která jsem čerpala z Místních diagnostických referenčních úrovní (dále „MDRÚ“) a příbalového letáku od somakitu. Tento údaj nám slouží ke zjištění radiační zátěže pacienta. Výsledky jsou zapsány do tabulek č. 7 a 8.

Tabulka 7- odhady efektivní dávky z radiofarmak

RF	odhad efektivní dávky [mSv/MBq]
Octreoscan	0,05
Tektrotyd	0,0054
SomaKit	0,021

Tabulka 8- Radiační zátěž z vyšetření Tektrotydem (VFN)

Pořadí	Pohlaví	A [MBq]	m [kg]	E [mSv]
1	M	195	90	9,75
2	M	158	56	7,9
3	M	178	98	8,9
4	M	184	85	9,2
5	M	190	81	9,5
6	M	183	62	9,15
7	M	189	110	9,45
8	M	190	93	9,5
9	M	184	82	9,2
10	Ž	190	95	9,5
11	M	182	90	9,1
12	M	188	84	9,4
13	M	190	87	9,5
14	M	186	83	9,3
15	Ž	194	100	9,7
16	Ž	187	74	9,35
17	Ž	150	75	7,5
18	Ž	179	59	8,95
19	Ž	185	99	9,25
20	Ž	188	72	9,4

Souboru dvaceti pacientů z VFN Praha (Octreoscan) byla aplikována aktivita v rozmezí od 150 MBq do 195 MBq. Proto efektivní dávka se pohybuje v rozmezí od 7,9 do 9,7 mSv. U dalších RF jsem vycházela z předepsané aplikované aktivity v Místních radiologických standardech (dále „MRS“).

Ve FN Motol (Tektrotyd) aplikují všem pacientům stejnou aktivitu, tzn. 700MBq. Efektivní dávka tak činí u 70 kg vážícího pacienta 3,5 mSv.

Ve FN Plzeň se aplikovaná aktivita SomaKitu pohybuje mezi 100-200MBq. Efektivní dávka tak činí 4,2 mSv při aplikaci 200MBq.

### 7.3 Nejčastější indikace

Potřebná data jsem čerpala ze souboru 20 pacientů VFN Praha. Ze shromážděných dat je vytvořena tabulka č. 9.

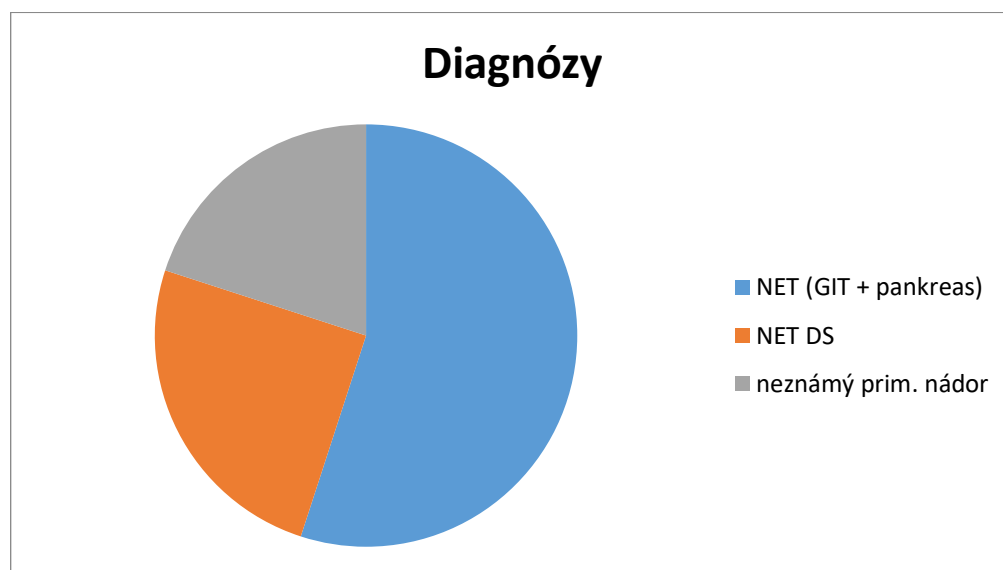
Tabulka 9- nejčastější indikace

pořadí	pohlaví	věk	lokalizace NET	vyšetření	Indikace
1.	M	64 let	jejunum, postižené LU	O (2017,2019)	stav po resekci, staging
2.	M	77 let	žaludek, meta ve skeletu	V	stav po resekci, staging
3.	M	47 let	nejasné, meta v játrech	O (2019)	hledání prim. nádoru
4.	M	46 let	bez akumulace SR	V	průjmy nejasné etiologie
5.	M	40 let	karcinoid plic	V	stav po resekci, staging
6.	M	60 let	hlava pankreatu, meta v játrech	V	staging
7.	M	58 let	karcinoid ilea, meta v játrech	O (2015, 2017, 2019)	stav po resekci, staging
8.	M	70 let	pankreas, meta v játrech	O (2014, 2017, 2019)	staging
9.	M	30 let	pankreas, meta ve skeletu	O (2018, 2019)	staging
10.	Ž	51 let	tenké střevo,meta v játrech	O ( 2018, 2019)	stav po resekci, staging
11.	M	63 let	karcinoid plic, nádor. duplicita (prostata)	O (2017,2019)	staging
12.	M	57 let	neznámá	V	karcinoidový syndrom
13.	M	68 let	neznámá	V	hledání prim. nádoru
14.	M	74 let	duodenum, meta v játrech	V	staging
15.	Ž	65 let	karcinoid plic (resekce)	O (2019)	stav po resekci, staging
16.	Ž	84 let	ileum, meta játra	V	stav po resekci, staging
17.	Ž	80 let	karcinoid appendixu	O (2018, 2019)	stav po resekci, staging
18.	Ž	71 let	typický karcinoid plic	O (2017, 2019)	zhodnocení efektu léčby PRRT
19.	Ž	77 let	karcinoid plic	V	po resekci části plíce
20.	Ž	57 let	mezogastria, meta v játrech	O (2019)	staging

V tabulce č. 9 se věk vyšetřovaných osob pohybuje v rozmezí od 30 do 84 let. Pacienti jsou rozděleni na skupinu do 45 let (2), skupinu do 65 let (10) a skupinu nad 65 + (8). Zastoupení mužů (13) převažuje zastoupení žen (7).

V tabulce jsou nejvíce zastoupeny GEP-NET (11). Ty se nejčastěji nachází v tenkém střevě (5), dále pankreatu (3), appendixu (2) a žaludku (1). Druhou nejvíce zastoupenou formou NET jsou nádory v oblasti dýchací soustavy (6). V menší míře jsou zde zastoupené také suspektní NET, které se během vyšetření nepodařilo lokalizovat (3). Metastatické postižení je přítomné u 11 pacientů.

Tento typ vyšetření podstoupilo opakovaně 11 pacientů, pro zbylých 9 pacientů bylo vyšetření vstupní.



Graf 5- Nejčastější diagnózy NET

Pro celkové shrnutí jsem vytvořila tento graf, ze kterého je zřetelná převaha neuroendokrinních nádorů nacházející se v oblasti GIT a pankreatu. Procentuálně tomu připadá 55 %. Karcinoidy lokalizované v plicích jsou zde zastoupené ve 25 %. Primární nádory, u kterých nedokážeme určit lokalizaci, jsou zde zastoupené ve 20 %.

## 8 DISKUZE

V rámci svého dotazníkového šetření jsem se zaměřila na zjištění dostupnosti RF, která jsou tvořena analogem somatostatinu a značená RN. Z grafu č. 1 je patrné, že v ČR je nejvíce zastoupen Tektrotyd (58,5 %), dále Octreoscan (34 %) a nakonec SomaKit-TOC (7,5 %). Je důležité si uvědomit, že z 28 pracovišť, která se zabývají touto metodou, vyplnilo dotazník pouze 16 pracovišť. Z toho důvodu výsledná data nejsou úplná a nejspíš by se lišila při získání všech odpovědí od nemocnic.

Převaha počtu vyšetření Tektrotydem může být poněkud zavádějící. Nemocnic, které používají pouze Tektrotyd (5), je v porovnání s těmi, které používají pouze Octreoscan (12), méně. Jsou také ale pracoviště, která provádějí vyšetření pomocí Octreoscanu i Tektrotydu (9).

Pokud se na tuto skutečnost podíváme z jiného úhlu pohledu, zjistíme, že vyšší počet vyšetření Tektrotydem, může být ovlivněn vícero důvody. Jednak nízkou poptávkou po tomto typu vyšetření v okrese či kraji, neboť jak je uvedeno v teorii, tyto nádory jsou málo vyskytující se skupinou zhoubných novotvarů.

Z toho důvodu by měl být tento typ vyšetření směřován na specializovaná pracoviště, kde s nimi mají lékaři zkušenosti. Jak je vidno, z tabulky č. 4, nejvíce vyšetření Octreoscanem (66) bylo provedeno ve VFN, nejvíce vyšetření Tektrotydem (88) bylo provedeno ve FNO a nejvíce vyšetření SomaKitem (29) bylo provedeno v MOÚ v Brně. Menší nemocnice ve většině případů provádí minimum vyšetření Octreoscanem.

Také to ale může být zapříčiněno dostupností samotného RN. Technecium je nejzastoupenějším RN na odděleních NM. Jeho výhodou je, že se nemusí dovážet, neboť je připraven z  $^{99m}\text{Tc}$ - $^{99}\text{Mo}$  generátoru.

Nejméně vyšetření bylo provedeno SomaKitem-TOC. To je z velké části zapříčiněno jeho zavedením do klinického provozu v roce 2019 a také jeho

omezenou dostupností na dvě pracoviště v ČR. Dle oficiálních nemocničních stránek se v Libereckém a Jihočeském kraji tento typ vyšetření neprovádí.

Z tabulky č. 5 vyplývá, že Octreoscan byl zaveden do klinického provozu poprvé ve FNHK a SNO, v roce 1996 tzn., že je už 24 let v provozu. Tyto nemocnice by měly mít nejvíce zkušeností se zobrazením NET. Samozřejmě, že i ostatní nemocnice jako je FN Motol a MOÚ v Brně mají již letité zkušenosti. Zajímavostí je, že tyto nemocnice stále, nyní už v omezené míře, používají Octreoscan.

Z tabulky č. 6 vyplývá, že Tektrotyd byl zaveden do klinického provozu poprvé ve FN Motol, FNKV a nemocnici v Havlíčkově Brodě, v roce 2011 tzn., že je už 9 let v provozu. V porovnání s Octreoscanem je jeho doba působnosti dvakrát kratší.

SomaKit-TOC byl zaveden do klinického provozu na obou pracovištích v roce 2019. Tím, že s ním pracoviště nemají letité zkušenosti, stále neopustili od Octreoscanu.

Graf č. 2 udává preference ve volbě RF. Graf č. 3 je zaměřený na preferenci Octreoscanu na pracovištích NM, ta mne částečně překvapila. RF preferovali především menší nemocnice, které za rok nemají takový počet vyšetření jako nemocnice fakultní a uváděly to jako jeden z hlavních důvodů. Dalšími zmíněnými benefity bylo menší riziko vedlejších účinků, omezené vylučování RF do trávicího traktu, porovnání efektu léčby s předchozími snímky ze stejného vyšetření.

Některé z nemocnic odpověděly, že se nemusí vysadit léčba analogy somatostatinu před vyšetřením a také, že je pro ně výhodnější delší doba snímání, což odpovídá národním radiologickým standardům. Ve FN Motol a VFN v Praze však dle MRS vysazení doporučují nebo doporučují vyšetření provést těsně před plánovaným podáním somatulinu.

Graf č. 4 udává preference Tektrotydu na pracovištích NM. Většina nemocnic pokládá za benefity menší radiační zátěž, rychlejší provedení

vyšetření, vysokou kvalitu zobrazení a nižší cenu v porovnání s Octreoscanem a Tektrotydem. Tomu odpovídají i data zjištěná mnou (viz tabulka č. 3). Dále je uváděna jednou z nemocnic, že není nutná výměna kolimátoru, jako je tomu v případě Octreoscanu. S těmito benefity bezpochyby souhlasím, neboť se mi potvrdila nasbíranými daty z pracovišť.

Součástí dotazníkového šetření byla také otázka týkající se důvodu zrušení Octreoscanu na pracovištích. Ten byl v 90. letech prvním RF založeným na bázi značeného analogu somatostatinu, které sloužilo k zobrazení NET. V dnešní době se objevují RF založená na stejném principu, která mají přínosnější parametry a jsou cenově dostupnější. To byly hlavní důvody nemocnic vedoucí ke zrušení Octreoscanu na pracovištích. Dále je zmíněna nutnost objednání RF pro jednotlivé pacienty dopředu, výměna kolimátoru, skladování odpadu, časová náročnost vyšetření a dostupnost SomaKitu-TOC.

Dostupnost těchto typů RF v ČR je odlišné v porovnání se zahraničím, neboť ty se zaměřují na radiofarmaka PETová. Podíl PET vyšetření v ČR je velmi nízký, protože je stále dostupnější vyšetření prováděné SPECT/CT. První PETové RF tohoto typu (SomaKit-TOC) bylo u nás zavedeno až v roce 2019. Přičemž první zmínka o tomto RF v zahraničí byla již v roce 2007 a to odborném článku Valentiny Ambrosini. Je zde zmíněno, že SPECT/CT (Octreoscan) je zlatým standardem vyšetření NET, ale jak jde doba dopředu vyšetření PET/CT ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATE) má vyšší senzitivitu. [24]

V tabulce č. 8 jsou uvedené efektivní dávky z vyšetření Octreoscanem. Ty jsou v porovnání s efektivními dávkami Tektrotydu a SomaKitu-TOC výrazně vyšší, u Tektrotydu téměř třikrát a u SomaKitu-TOC dvakrát. Efektivní dávka Octreoscanu je srovnatelná s vyšetřením CT břicha a pánve. Dle Státního ústavu pro jadernou bezpečnost (dále „SÚJB“) je obdržená efektivní dávka v rozmezí od 1 do 10 mSv velmi nízkým rizikem.

Protože radiační zátěž pacientů v nukleární medicíně souvisí s fyzikálními vlastnostmi používaných radionuklidů, v diskuzi jsem se zaměřila i na tuto problematiku. Vycházím-li z tabulky č. 1, je nesporně viditelný velký posun ve vyšetřování NET.  $^{111}\text{In}$ , které se začalo poprvé používat, má v porovnání s ostatními RN výrazně delší poločas přeměny. V porovnání s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  je jeho poločas rozpadu 10 krát delší. Při porovnání  $^{111}\text{In}$  s  $^{68}\text{Ga}$  je jeho poločas dokonce 60x delší.

Výrazně se tak prodlužuje celkový čas vyšetření. Tato skutečnost je patrná také při volbě použitého protokolu. Pro Tektrotyd a SomaKit-TOC se používají jednodenní protokoly a pro Octreoscan protokol dvoudenní.

Dlouhý poločas přeměny  $^{111}\text{In}$  nám na druhou stranu ukazuje i jeho výhody pro nemocnice, které si RF nechávají dovážet. Z dotazníkového setření také vyplývá, že některé z nemocnic ho díky dlouhému poločasu přeměny stále preferují. Lze to přirovnat ke dlouholeté zvyklosti pracoviště používat toto RF na vyšetření NET.

Radionuklidy, které používáme pro SPECT, jsou  $^{111}\text{In}$  a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Ideální radionuklid definován jako čistý gama zářič, bez doprovodného  $\beta$  záření. Tomuto popisu jednoznačně odpovídá  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .  $^{111}\text{In}$  emituje záření s vyššími energiemi, tím zvyšuje celkovou radiační zátěž pacienta.

Z hlediska aplikované aktivity, SomaKit-TOC a Octreoscan mají znatelně nižší aplikovanou aktivitu v porovnání s Tektrotydem. U něj si totiž můžeme dovolit aplikovat vyšší aktivitu, neboť má krátký poločas rozpadu a také způsobuje pacientovi nižší radiační zátěž.

Z hlediska cenové dostupnosti, viz tabulka 3, je cenově jednoznačně nejdostupnější Tektrotyd. Octreoscan se SomaKit-TOC jsou na stejné cenové relaci. To je dle mého názoru způsobené především jeho dostupností na všech pracovištích NM, která provádí scintigrafii a SPECT/CT v ČR.

Posledním bodem, který jsem zkoumala, bylo spektrum indikací ve VFN Praha. Z tabulky č. 9 je na první pohled patrné, že nejvíce pacientů s tímto



onemocněním se nachází v cílové věkové kategorii 45-65 let, proto by se dala tato skupina označit za rizikovou. Dále vyplývá, že indikace k vyšetření jsou založené především na stagingu onemocnění, nebo slouží k ověření možných metastáz po resekci nádoru. V menším měřítku se zde setkáváme s lokalizací primárního tumoru.

Z grafu č. 5 vyplývá, že nejvíce zastoupené jsou zde neuroendokrinní tumory v oblasti tenkého střeva, plic a dále pankreatu, appendixu a žaludku. NET slepého střeva jsou často prokázány jako náhodný nález až po jejich chirurgickém odstranění a histopatologickém vyšetření. Nádory pankreatu se poměrně těžce diagnostikují, otázkou je zda je správné brát v potaz jejich nízký výskyt v této statistice. Při porovnání s informacemi ze SEER programu nám odpovídá především incidence NET tenkého střeva. Lze to přisoudit k malému souboru pacientů.

## 9 ZÁVĚR

Zobrazení neuroendokrinních nádorů v nukleární medicíně nemá pouze diagnostické účely, ale mnohdy ovlivňuje i následnou léčbu. Při vyšetření pomocí analogů somatostatinu je posuzována jejich specifická vlastnost, totiž zvýšená denzita somatostatinových receptorů. Pokud je při vyšetření potvrzena, mohou být pacienti léčeni vhodnými analogy.

Dostupnost vyšetření pomocí SPECT/CT je v České republice dobrá a k volbě vhodné léčebné strategie postačující. Má hypotéza, zda vyšetření pomocí <sup>111</sup>In-Octeoscanu bylo nahrazeno novějšími radiofarmaky, nebyla potvrzena. Octeoscan se na pracovištích stále používá, na většině pracovišť již v omezeném počtu vyšetření a pouze na vyžádání.

Dobrou zprávou ale je, že v roce 2019 se na dvou pracovištích stalo dostupným i vyšetření prováděné pomocí PET/CT. Díky tomu, je nyní v ČR zastoupené celé spektrum vyšetření, jak je tomu na zahraničních pracovištích.

## 10 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ESC – primitivní pluripotentní buňky

APUD systém

NET – neuroendokrinní nádor

SEER program – surveillance, epidemiology and reset program

GIT – gastrointestinální trakt

DS – dýchací systém

NEC – neuroendokrinní karcinom

TNM klasifikace – Tumor, nodes and metastasis

HIAA – hydroxyindolactová kyselina

GEP-NET – gastroenterologicko-pankreatické neuroendokrinní nádory

MEN - mnohočetná endokrinní neoplasie

VIP – vazoaktivní intestinální peptid

TCs – typický karcinoid

ACs – atypický karcinoid

LCNEC - velkobuněčný hůře diferenciovaný neuroendokrinní karcinom

LU – lymfatické uzliny

SPECT – jednofotonová emisní tomografie

PET - pozitronová emisní tomografie

SSTR2 – somatostatinový receptor 2

FDA - Food and Drug Administration

EANM - Evropskou asociací nukleární medicíny

CT – počítačová tomografie

CEUS – contrast enhanced ultrasound

IOUS – intraoperative ultrasound

MRI – magnetická rezonance

DWI – diffusion-weighted imaging

RN - radionuklid

RF -radiofarmakum

eV – elektronvolt

keV – kiloelektronvolt

Bq – becquerel

Ci – curie

IZ – ionizující záření

W<sub>T</sub> - Tkáňové váhové faktory

Sv – sievert

SÚKL – státní ústav pro kontrolu léčiv

FN Plzeň – Fakultní nemocnice Plzeň

FN Motol – Fakultní nemocnice Motol

VFN – všeobecná fakultní nemocnice

LEHR – nízká energie s vysokým rozlišením

WB- celotělové snímání

FNKV - Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

FN Olomouc - Fakultní nemocnice Olomouc

SNO- Slezská nemocnice v Opavě

FNHK - Fakultní nemocnice Hradec Králové

CNM v Praze - Centrum nukleární medicíny v Praze.

MOÚ v Brně - Masarykův onkologický ústav v Brně

ÚVN – Ústřední vojenská nemocnice

MDRÚ - Místních diagnostických referenčních úrovní

SÚJB – státní ústav pro jadernou bezpečnost

## 11 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. SADLER, Thomas, W. *Langmanova lékařská embryologie*. 1. české vydání. Praha: Grada 2011. 414 s. ISBN 978-80-247-2640-3.
2. NOVOTNÁ, Božena, RNDr., CSc. a Jaroslav, doc. RNDr., CSc. MAREŠ. *Vývojová biologie pro mediky*. 1. vydání. Praha: Karolinum, 2005. 99 s. ISBN 80-246-1023-X.
3. ZAMRAZIL, Václav. *Neuroendokrinní tumory*. INTERNÍ MEDICÍNA PRO PRAXI [online]. Praha 1, 1-5 [cit. 2020-05-08]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/11/08.pdf>
4. NOVÁK, Vlastimil. *Neuroendokrinní systém a jeho význam Neuroendokrinní tumory* [online]. Praha, 2010 [cit. 2020-05-08]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/neuroendokrinni-system-a-jeho-vyznam-neuroendokrinni-tumory-452347>
5. AMBROSINI, Valenta a Stefano FANTI. *PET/CT in Neuroendocrine Tumors*. Switzerland: Springer, 2016. ISBN 978-3-319-29203-8.
6. ŠACHLOVÁ, Milana. *O neuroendokrinních tumorech* [online]. 2017 [cit. 2020-05-08]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/neuroendokrinni-nadory-karcinoidy/o-neuroendokrinnich-nadorech/7>.
7. SEDLÁČKOVÁ, Eva. *Neuroendokrinní nádory v roce 2016* [online]. 2016 [cit. 2020-05-08].
8. LOUTHAN, Oldřich. *Neuroendokrinní nádory žaludku* [online]. 14.10 2011 [cit. 2020-05-08]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/neuroendokrinni-nadory-zaludku/>
9. ŠTEFÁNEK, Jiří. *Inzulinom* [online]. [cit. 2020-05-08]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/inzulinom>
10. ŠTEFÁNEK, Jiří. *Glukagonom* [online]. [cit. 2020-05-08]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/?q=glukagonom>

11. ŠTEFÁNEK, Jiří. *VIPOM* [online]. [cit. 2020-05-08]. Dostupné z:  
<https://www.stefajir.cz/?q=vipom>
12. KUPKA, Karel, Martin ŠÁMAL a Jozef KUBINYI. *Nukleární medicína. 2. dopl. vyd. Praha: P3K, 2015. ISBN 978-80-87343-54-8*
13. PEŠKOVÁ, Marie, Robert HVIŽŤ a Jaroslava DUŠKOVÁ. *Maligní somatostatinom (stručný přehled a kazuistika)* [online]., 2007 [cit. 2020-05-08].  
Dostupné z: <https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=bmc07504207>
14. KOMÁROVÁ, Kamila. *Neuroendokrinní nádory plic* [online]. 18.03 2015 [cit. 2020-05-08]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/neuroendokrinni-nadory-plic-478299>
15. PACAK, Karel a David TAIEB. *Diagnostic and therapeutic nuclear medicine for neuroendocrine tumor. Basel: Birkhauser, 2017. ISBN 3319460366ID.*
16. KORANDA, Pavel. *Nukleární medicína. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.*
17. TÁBORSKÁ, Kateřina. *Místní radiologický standard číslo 46/verze 2. Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole. Platné od 1.1.2017. Praha, 2017.*
18. TÁBORSKÁ, Kateřina. *Místní radiologický standard číslo 45/verze 2. Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole. Platné od 1.1.2017. Praha, 2017.*
19. SOMAKIT TOC 40MCG Kit pro radiofarmakum. Dostupné také z:  
<https://mediately.co/cz/drugs/QWmKvyUGTrJWcvdpaITP0dbeXQr/soma-kit-toc-40mcg-kit-pro-radiofarmakum#dosing>
20. J., Adam, Kadeřávek J., Kužel F., Vašina J. a Řehák Z. *Současné trendy ve využívání PET radiofarmak k onkologické diagnostice* [online]. 2014, , 1-6 [cit. 2020-05-08]. Dostupné z: <https://docplayer.cz/307347-Soucasne-trendy-ve-vyuzivani-pet-radiofarmak-k-onkologicke-dia-gnostice.html>
21. PRUTHI, Ankur, Promila PANKAJ a Ritu VERMA. *Ga-68 DOTANOC PET/CT imaging in detection of primary site in patients with metastatic*

- neuroendocrine tumours of unknown origin and its impact on clinical decision making: experience from a tertiary care centre in India. Journal of Gastrointestinal Oncology [online]. New Delhi, 2015, 1 June 2016, 7(3), 457 [cit. 2020-05-10]. DOI: 10.21037/jgo.2016.01.06. Dostupné z: <http://jgo.amegroups.com/article/view/6444/6088>*
22. RAMAN, Siva P., Elliot K. FISHMAN a Anne Marie LENNON. *Endoscopic ultrasound and pancreatic applications: what the radiologist needs to know. Abdominal imaging [online]. New York: Springer, 2013, 19. January 2013, , 1365 [cit. 2020-05-10]. DOI: 10.1007/s00261-013-9979-6. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/234702317\\_Endoscopic\\_ultrasound\\_and\\_pancreatic\\_applications\\_What\\_the\\_radiologist\\_needs\\_to\\_know/download](https://www.researchgate.net/publication/234702317_Endoscopic_ultrasound_and_pancreatic_applications_What_the_radiologist_needs_to_know/download)*
23. FERDA, Jiří a Eva FERDOVÁ. *Hybridní zobrazení PET/MR. Ces Radiol [online]. 2017, 15. 11. 2017, 71(4), 356-357 [cit. 2020-05-26]. Dostupné z: [http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad\\_1704\\_353\\_362.pdf](http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1704_353_362.pdf)*
24. PRASAD, Vikas, Valentina AMBROSINI, Abass ALAVI, Stefano FANTI a Richard P. BAUM. *PET/CT in Neuroendocrine Tumors: Evaluation of Receptor Status and Metabolism. PET Clinics [online]. 2007, 2(3), 351-375 [cit. 2020-05-26]. DOI: 10.1016/j.cpet.2008.04.007. ISSN 15568598. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556859808000230>*

## 12 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Scintigrafie, fyziologická akumulace octreoscanu.....	27
Obrázek 3- SPECT/CT - ložiska neuroendokrinního původu.....	28
Obrázek 2 Scintigrafie - přítomná ložiska neuroendokrinního původu .....	28
Obrázek 4- scintigrafie - fyziologická akumulace tektrotydu.....	30
Obrázek 5- Scintigrafie – přítomná ložiska neuroendokrinního původu .....	31
Obrázek 6- SPECT/CT – přítomná ložiska neuroendokrinního původu .....	31
Obrázek 7 – SomaKit-TOC, zobrazení NET žaludku (21) .....	34
Obrázek 8 - Ultrazvuk, CT, endoskopie – PNET (22) .....	35
Obrázek 9 - Zastoupení jednotlivých RF v ČR .....	51



## 13 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1 - Fyzikální vlastnosti RN .....	43
Tabulka 3- cena za 1 vyšetření .....	44
Tabulka 2- úhrada za 1MBq RF.....	44
Tabulka 4- počet vyšetření danými RF.....	52
Tabulka 5- Zavedení octreoscanu na oddělení .....	53
Tabulka 6- Zavedení tektrotydu na oddělení .....	54
Tabulka 7- odhady efektivní dávky z radiofarmak.....	58
Tabulka 8- Radiační zátěž z vyšetření Tektrotydem (VFN).....	58
Tabulka 9- nejčastější indikace .....	59

## 14 SEZNAM PŘÍLOH

### Dotazník

Dostupnost radiofarmak v České republice pro zobrazení neuroendokrinních tumorů na bázi analogů somatostatinových receptorů

1. Napište název vaší nemocnice  
.....
2. Jaká RF z uvedených používáte pro diagnostiku NET?
  - ✓ Tektrotyd –  $^{99m}\text{Tc}$
  - ✓ Octreoscan –  $^{111}\text{In}$
  - ✓ DOTATE/DOTATOC -  $^{68}\text{Ga}$
3. Pokud používáte/ používali jste octreoscan, v jakém roce jste ho uvedli do klinického provozu?  
.....
4. Pokud používáte DOTATE/DOTATOC, v jakém roce jste ho uvedli do klinického provozu?  
.....
5. Pokud používáte tektrotyd, v jakém roce jste ho uvedli do klinického provozu?  
.....
6. Pokud jste používali octreoscan, kdy došlo k jeho přerušení?  
.....
7. Jaké radiofarmakum preferujete při vyšetření NET a můžete popsat důvody?  
.....

8. Počet vyšetření octreoscanem za rok ?

.....

9. Počet vyšetření tektrotydem za rok ?

.....

10. Počet vyšetření SomaKitem za rok ?

.....''